

Pferdeklinik der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Jörg A. Auer

Abteilung Muskuloskeletal Research Unit (MSRU)

Leitung: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg

**Evaluation der Biokompatibilität von einem kontraktilem,
nicht-resorbierbarem Nahtmaterial
-eine Studie am Schaf**

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Doktorwürde

der Vetsuisse-Fakultät

Universität Zürich

vorgelegt von

Friederike Ohle

Tierärztin

aus Hildesheim, Deutschland

Genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin

Prof. Dr. med. Hans Geyer, Korreferent

Zürich 2007

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Abstract	2
3	Einleitung	3
3.1	Hypothese: Vorteile des neuen Fadens	3
3.2	Ziel und Aufbau der Studie	4
4	Literatur	5
4.1	Derzeit gebräuchliche Methoden und Materialien für Muskel und Sehnen An- und Abrisse	5
4.2	Biokompatibilität	6
4.3	Gewebereaktionen auf Nahtmaterial	7
4.4	Silikon als Kunststoff in der Medizin	7
4.5	PET-Faser: Verwendung in der Medizin und die Reaktion im Gewebe	8
5	Material und Methoden	9
5.1	Material	9
5.2	Studiendesign und chirurgisches Vorgehen	9
5.2.1	Versuchstiere	9
5.2.2	Operationsvorbereitung	10
5.2.3	Operationstechnik	11
5.3	Probenverarbeitung	11
5.3.1	Anfertigung der histologischen Schnitte	11
5.3.2	Histologische Auswertung und Statistik	12
6	Ergebnisse	15
6.1	Die Ergebnisse der OP und der Verlauf post OP	15
6.2	Ergebnisse der Histologien	15
6.2.1	Ergebnisse der Dickschnitte	15
6.2.2	Ergebnisse der Dünnschnitte und der Statistik	16

7	Diskussion	19
7.1	Versuchsmodell	19
7.2	Auswertungsmethoden	20
7.3	Ergebnisse der OP und der Verlauf post OP	21
7.4	Ergebnisse der Histologien	21
7.4.1	Ergebnisse der Dickschnitte	21
7.4.2	Ergebnisse der Dünnschnitte	22
8	Schlussfolgerung	25
9	Anhang	26
9.1	Tabellen	26
9.2	Abbildungen	31
9.3	Graphiken	38
10	Literaturverzeichnis	41
11	Anhangverzeichnis	45
11.1	Tabellenverzeichnis	45
11.2	Abbildungsverzeichnis	45
11.3	Graphikverzeichnis	47
12	Danksagung	48
13	Curriculum vitae	49

1 Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollte die Biokompatibilität eines nicht-resorbierbaren, kontraktiven Nahtmaterials im Vergleich zu einem herkömmlichen Nahtmaterial evaluiert werden. Der zu testende Faden besteht aus einem mit Salzen durchsetztem Silikonkern, der bei Aufnahme von Gewebeflüssigkeit seinen Durchmesser vergrößern und seine Länge verkürzen soll. Somit soll die lückenlose Adaptation und eine bessere Verankerung des Fadens im Gewebe gewährleistet werden.

Für diese Studie wurden an 6 weißen Alpenschafen an beiden Hinterbeinen jeweils abwechselnd rechts und links in den M. quadriceps zum Übergang in die Patellarsehne, in die Gelenkkapsel des Kniegelenkes und durch zwei gebohrte Löcher durch die Tuberositas tibiae der Silikon- und der Kontrollfaden fortlaufend eingenäht. Die Tiere wurden nach 34-35 Tagen geschlachtet und das Gewebe auf Fremdkörperreaktionen untersucht. Hierzu wurden Dickschnitte in Toluidinblau und Dünnschnitte in Hämatoxylin-Eosin angefertigt und mikroskopisch beurteilt.

Makroskopisch konnten keine Irritationen durch die Fäden festgestellt werden. Die Untersuchungen auf Nekrosen und Entzündungen der umliegenden Gewebe, auf Regeneration, auf die Kapselbildung um die Fäden sowie die Anzahl der Entzündungszellen ergaben mikroskopisch keine Unterschiede zwischen den beiden Fäden. Da sich die Kapselbildung und die Werte der Entzündungszellen in einem moderaten und für Fremdmaterial üblichen Bereich befanden, wurde der Silikonfaden insgesamt als biokompatibel eingestuft.

2 Abstract

In the present study the biocompatibility of a non-resorbable, self-contracting suture material was evaluated and compared to a commercially available suture material.

Six adult sheep were included in the present study. Surgery was performed on both hind limbs with silicon sutures being placed in one and a control suture being placed in the contralateral limb. All suture materials were placed in a continuous pattern in three different locations: right and left to the joint capsule of the stifle joint, at the intersection of the quadriceps muscle with the patellar tendon and two pre-drilled holes in the tibia tuberosity. All animals were sacrificed after an observation period of 34-35 days and tissue was harvested for histological evaluation. Both thick- and thin sections were cut and stained with toluidine blue and hematoxylin-eosin and closely evaluated for signs of foreign body reaction.

Postoperatively, none of the sheep were lame and clinically, there was no evidence of inflammation. Macroscopically and microscopically, no differences were found between the different suture materials. The tissue adjacent to the suture line was mildly thickened and fibrotic which is considered as part of the normal wound healing process. Mild capsule formation, moderate amount of inflammatory cells and similar biodegradation pattern of both suture materials suggest biocompatibility of the Silicon suture.

Further, the expansion of the silicon core will promote a better anchorage of the suture material in the tissue.

3 Einleitung

Nach alten Aufzeichnungen ist das Nähen von Gewebe die älteste chirurgische Tätigkeit¹. Bereits im Jahr 2000 vor Christus wurde aus Papyrus Nahtmaterial hergestellt um Wunden zu schließen². Fäden wurden aus Pferdehaar, Sehnen und Bändern von Tieren, Seide und pflanzlichen Fasern hergestellt¹. Seitdem wurde an den Nahtmaterialien viel geforscht und entwickelt. Obwohl sich besonders in den letzten 50 Jahren die Nahtmaterialien sehr verbessert haben³, bestehen immer noch viele Schwierigkeiten bei der operativen Versorgung von Muskel- und Sehnenan- oder abrissen⁴⁻¹⁷. An das optimale Nahtmaterial für Weichteilgewebe werden recht hohe Ansprüche gestellt: i) das Nahtmaterial sollte elastisch sein, leicht durch das Gewebe gleiten können und eine gute Knotenfestigkeit aufweisen; ii) der Faden sollte die nötige Stärke und Stabilität besitzen, um exzentrischen Belastungen der Sehne oder des Muskels Stand zu halten^{4-7,14}; iii) das Nahtmaterial sollte sich möglichst gut in dem Gewebe der Einstichstelle verankern, so dass an dieser Stelle keine Lockerung der Naht auftritt⁸. Nur wenn diese Bedingungen erfüllt werden, kann es zu einer lückenlosen und damit guten Heilung des Geweberisses kommen. Wenn es jedoch zu einer Lockerung der Naht kommt, entfernen sich die zu adaptierenden Gewebe voneinander und es entsteht ein minimaler Abstand, der zur Bildung von Granulationsgewebe in diesem Gebiet führt. Es kommt zu einer Verklebung und somit wird die Ausbildung von neuem, ursprünglichem Gewebe erschwert¹⁸. Viele Untersuchungen haben ergeben, dass ein Gewebeabstand <3mm relativ gute Chancen zur Heilung aufweist. Bei einem Abstand >3mm kommt es zu einer dünnen, abgeschwächten Reparatoren und erhöhtem Auftreten von mangelhafter Heilung oder sogar zu Rerupturen⁴⁻¹⁷.

3.1 Hypothese: Vorteile des neuen Fadens

Der neu entwickelte, nicht-resorbierbare, selbst kontrahierende Silikonfaden der Firma Woodwelding verspricht eine Lösung für Weichteilgewebe-Nähte zu sein. Durch seinen mit Salzen durchsetzten Silikonkern ist er in der Lage, an Hand des osmotischen Gefälles Gewebeflüssigkeit aufzunehmen, zu quellen und somit seinen Durchmesser zu vergrößern. Durch die geometrische Anordnung der geflochtenen Polyesterfasern, die als Umhüllung des Silikonkernes dienen, kommt es durch das Quellen gleichzeitig zur Verkürzung der Fadenlänge. Somit kann das Fadenmaterial der Lockerung der Weichteil-Naht mit einer sanften Kontraktion entgegenwirken und die Spannung zusätzlich noch etwas steigern. Dabei treten jedoch keine gesundheitsschädlichen Strangulationen im Gewebe auf. Durch die Vergrößerung des

Durchmessers ist ebenfalls eine bessere Verankerung des Fadens in der Einstichstelle des Gewebes gegeben. Die Knotenfestigkeit wurde durch das Aufquellen in *in vitro* Versuchen signifikant erhöht (+300%). Die Umhüllung des Silikonkernes ermöglicht dem Faden eine große Reißfestigkeit, wodurch der Faden den exzentrischen Belastungen standhalten kann. An Hand dieser Fähigkeiten ist der Faden in der Lage, über 12 Wochen hinweg eine lückenlose Adaption der Weichteilgewebe zu ermöglichen.

3.2 Ziel und Aufbau der Studie

Ziel dieser *in vivo* Studie war es, die Biokompatibilität dieses nicht-resorbierbaren, selbst kontrahierenden Silikonfadens im Kontakt mit Knochen-, Muskel- und Kapselgewebe zu evaluieren. Dafür wurden bei 6 weißen Alpenschafen an beiden Hinterbeinen abwechselnd rechts und links der Silikonfaden und ein Kontrollfaden eingesetzt. Die Fäden wurden in den Musculus quadriceps zum Übergang in die Patellarsehne, in die Gelenkkapsel des Kniegelenkes und durch zwei zuvor gebohrte Löcher durch die Tuberositas tibiae fortlaufend eingenäht. Alle Tiere wurden nach 34-35 Tagen geschlachtet. Die Reaktion auf die Fäden wurde makroskopisch und an Hand von histologischen Schnittpräparaten untersucht.

4 Literatur

4.1 Derzeit gebräuchliche Methoden und Materialien für Muskel und Sehnen An- und Abrisse

In der Humanmedizin gibt es zahlreiche Muskel- und Sehnenverletzungen durch Sport- oder Arbeitsunfälle, aber auch durch Abnutzung und Überlastung. Nach der operativen Versorgung treten oft Komplikationen auf, wie zum Beispiel eingeschränkte Dehnungs- und Belastungsmöglichkeiten oder Rupturen. Viele verschiedene Techniken und Methoden wurden getestet, um eine technisch einfache, schnell zu setzende und den exzentrischen Belastungen stand zu haltende Muskel- und Sehnennaht zu entwickeln. Dabei gibt es entweder die Möglichkeit das Fadenmaterial oder die Nahttechniken zu verändern⁴⁻¹⁷.

Es wurde festgestellt, dass bei einer Sehnen-Sehnenadaptation mehr Stabilität erreicht wird, umso mehr Fäden das Adaptionsgebiet durchqueren. So ist zum Beispiel die modifizierte 8-strängige Kesslernaht stabiler als die modifizierte 4-strängige Kesslernaht. Dadurch wurden direkt post OP Erfolge in der Festigkeit und in der Verringerung des Abstandes erzielt und somit für eine bessere Heilung gesorgt^{4,7}. Derselbe Effekt wurde durch eine modifizierte Krackow-Naht gewonnen. Bei einer Kombination aus 2 Fäden und 2 „Krackow-Loops“ (vier Fäden durchqueren das Adaptionsgebiet) wurde bei den biomechanischen Tests erheblich mehr Festigkeit und ein kleinerer Abstand in der Sehnennaht erreicht. Wenn nur ein Faden oder ein „Krackow-Loop“ verwendet wurde, nahm die Stabilität ab und der Abstand wurde bei Belastung größer. Hingegen brachten weitere Erhöhungen der Anzahl der Fäden oder der „Krackow-Loops“ keine signifikanten Verbesserungen mehr⁵. Somit ist auch eine „3-loop-pulley-Naht“ fester und erzielt bessere Heilungserfolge als eine 2 strängige „looking-loop-Naht“⁶. Des Weiteren gibt es Unterschiede bei der Auswahl des Fadenmaterials. Ein synthetisches Fadenmaterial wie Polybend erreicht eine viel größere Stabilität und hält die zu adaptierenden Enden wesentlich besser zusammen als z.B. ein Nahtmaterial aus Polyester¹⁶.

Mit Hilfe eines Fadenankers wird eine hohe Stabilität und ein geringer Abstand bei der Sehnen-Knochen-Adaptation erreicht. Diese werden z. B. bei distalen Abrissen des M. biceps brachii oder bei einem Patellarsehnenabriss verwendet^{12,13,15}. Jedoch entstand bei diesen Methoden nach den biomechanischen Tests immer wieder ein im Millimeterbereich befindender Abstand zwischen den zu verbindenden Enden.

Bei der operativen Versorgung des „Rotator Cuffs“ an der Schulter gibt es viele verschiedene Möglichkeiten, doch kommt es hier besonders oft zu Rupturen. Bei diesen Muskelrissen ist

es besonders wichtig, dass von Anfang an eine gute und feste Stabilität vorhanden ist und keine Lückenformation zwischen den zu verknüpfenden Enden entsteht^{8,10,11}. Es gibt viele Studien über Versuche, diesen Muskelriss optimal zu versorgen. Zum Beispiel wurde ein Vergleich zwischen einem resorbierbaren Polydioxanone Faden und einem nicht resorbierbaren Ethibond Nr. 3 Faden durchgeführt¹⁰. Des Weiteren gibt es Untersuchungen über Nahtverbindungen zwischen Sehne und Sehne mit verschiedenen Nahttechniken im Unterschied zu direkter Sehnenadaptation an den Knochen⁸. Robert Waltrip *et al* haben die Unterschiede zwischen der Reparation des „Rotator Cuffs“ mit einem Fadenanker, einer transossealen Naht (vernäht an der Sehne mit einer modifizierten Mason-Allen Naht) und einer Kombination aus beiden getestet¹¹. Trotz dieser und noch vieler anderer Versuche, eine 100 % erfolgreiche Methode für die operative „Rotator Cuff“ Versorgung zu entwickeln, ist es immer noch nicht gelungen, den richtigen Faden mit der optimalen Stärke und einer guten Verbindung zu dem geschwächten Sehnengewebe zu finden. Durch Austrisse des Gewebes an der Fadeneinstichstelle und die ständige Dehnung des Fadens lässt sich eine Lockerung der Naht und damit ein höheres Risiko von Rupturen nicht vermeiden⁸.

Gute Ergebnisse in der Heilung von Sehnennähten brachten auch zusätzliche Unterstützungenähte. Patellasehnenabrisse regenerieren sehr viel schneller und besser, wenn zu der Standardmethode des transpatellaren Tunnels eine weitere Naht zur Unterstützung hinzugefügt wird. Dafür wird zusätzlich ein transversaler Kanal durch die Patella und die proximale Tibia gebohrt und der Faden hindurch gezogen. Durch diese Augmentation wird der Abstand der Sehnenstümpfe zueinander deutlich verringert, jedoch nicht ganz geschlossen⁹.

4.2 Biokompatibilität

Die Biokompatibilität besagt, dass ein Implantat seine Funktion im biologischen Milieu über einen mehr oder weniger langen Zeitraum erfüllen soll, ohne dabei das Gewebe, mit dem es in Kontakt steht, zu schädigen¹⁹. Dieses wird erreicht, wenn das Material chemisch inert ist¹⁹, keine hochgradige Entzündung hervorruft, keine starke immunogene Aktivität verursacht und nicht zelltoxisch ist²⁰. Die Biokompatibilität setzt sich zusammen aus einer lokalen und einer systemischen biologischen Kompatibilität. Um die lokale Biokompatibilität von Nahtmaterial zu bewerten werden folgende Kriterien herangezogen:

1. Das Ausmaß der Gewebeirritationen und Entzündungen im Umkreis des Fadens³
2. Das Vorkommen und die Menge der neu gebildeten Blutgefäße³
3. Die Anzahl der verschiedenen Entzündungszellen am direkten Übergang vom Gewebe zum Faden. Es ist bedeutend, wie hoch der einzelne prozentuale Anteil von neutrophilen

Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen, Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten ist¹⁹.

4. Die Dicke der ausgebildeten fibrösen Kapsel um den Faden^{21,22}

Solange diese Kriterien in einem moderaten Umfang zu finden sind, spricht man immer noch von einer guten Biokompatibilität³.

Die systemische Kompatibilität wird durch die Wirkung oder Veränderung der vom Implantationsort entfernt liegenden Gewebe oder Organe beschrieben²³.

4.3 Gewebereaktionen auf Nahtmaterial

Jedes Mal, wenn ein Faden ins Gewebe gesetzt wird, wird dieser als Fremdmaterial erkannt und es kommt zu einer Fremdkörperreaktion²⁴. Die gewöhnliche Antwort des Gewebes ist zu Anfang eine mehr oder weniger starke entzündliche Reaktion mit neutrophilen Granulozyten. Innerhalb eines Tages werden die Monozyten und Makrophagen aktiviert. Lymphozyten und Plasmazellen infiltrieren das Gewebe. Es kommt zu einer Proliferation von Fibroblasten und Angioblasten. Granulationsgewebe wird gebildet. Die Fibroblasten synthetisieren Kollagen und Proteoglykane, welche sich organisieren und die fibröse Kapsel um den Faden bilden²⁵. Die Bildung der fibrösen Kapsel wird als Antwort des Gewebes auf den Fremdkörper gesehen und dient als Schutz des Körpers vor dem Fremdmaterial^{26,27}. Fremdkörperriesenzellen werden durch die Fusion von Makrophagen gebildet, um mehr zu phagozytisches Material aufnehmen zu können^{25,28}. Das Ausmaß der Fremdkörperreaktion kommt auf das verwendete Material des Fadens und die Verweildauer des Fadens im Gewebe an. Es wurde zum Beispiel bewiesen, dass die Fremdkörperreaktion auf monofilamentäres Nahtmaterial weniger stark ist als auf multifilamentäres Nahtmaterial^{24,29}. Bei multifilamentärem Nahtmaterial lösen sich einzelne Fadenbestandteile und rufen eine eigene Gewebereaktion hervor²⁴. Die Gewebereaktion fällt auch bei resorbierbarem Nahtmaterial stärker aus als bei nicht resorbierbarem Nahtmaterial²⁹.

4.4 Silikon als Kunststoff in der Medizin

Silikone sind hochmolekulare Stoffe, die Silizium und Sauerstoff als aufbauende Kettenglieder aufweisen. Da sie aus S-O-Bindungen bestehen, nehmen sie in der Klasse der Kunststoffe eine Sonderstellung ein. Auf Grund einer hohen Beständigkeit gegen Chemikalien und Temperaturen (-60°C bis +200°C), kann Silikon problemlos sterilisiert werden. Silikone sind atmungsaktiv und haben eine Dichte von 1,15 bis 1,2 g/cm³³⁰. Eine wichtige Beschaffenheit

von Silikon ist, dass es chemisch inert ist. Weitere Charakteristiken von Silikon sind die Beständigkeit gegen Versprödung durch Alterung und dass es keine elektrische Leitfähigkeit, sowie Oberflächenspannung besitzt³¹.

Silikon wird vielfach in der Medizin verwendet. Außerhalb des Körpers wird Silikon beispielsweise für Stumpfbettungen bei Gliedmaßenprothesen³⁰ oder für Kontaktlinsen aus Silikonhydrogel³² verwendet. Auch Inhalationstuben, Venen- und Harnkatheter bestehen aus Silikon. Als Implantat wird Silikon meistens zur Gesichtsrekonstruktion und zur Augmentation eingesetzt³³. Dabei wird beschrieben, dass es bei Brustaugmentationen vermehrt zu Silikongranulomen kommen kann³⁴. Diese Granulome bestehen meist aus einer dünnen Schicht mit Fremdkörperriesenzellen, einer doppelten Schicht mit Makrophagen umgeben von einer fibrösen Kapsel²⁵. Andere Untersuchungen von kleinen Silikonimplantaten im Muskelgewebe zeigen eine gute Gewebeverträglichkeit^{34,35}. Die Reaktion fällt bei dem Silikon gleich biokompatibel aus wie bei dem Nahtmaterial aus Polyester³⁶.

4.5 PET-Faser: Verwendung in der Medizin und die Reaktion im Gewebe

Die Fadenumhüllung des Silikonfadens besteht aus PET-Fasern (Polyethylene Terephthalate). Diese Polyesterfasern werden in der Chirurgie benutzt, wenn lange Haltbarkeit und große Haltekraft benötigt werden³⁷. Die PET-Nahtmaterialien werden derzeit für chirurgische Eingriffe wie beispielsweise für Abdominalnähte^{38,39}, Gefäßtransplantationsnähte, Reparationen von Rupturen von Aneurismen der Aorta^{40,41} oder zum Annähen von Manschetten um die Herzklappen⁴² genutzt. Multifilamentäre PET-Fasern werden für die Reparation von Sehnen und Bändern⁴³ sowie für die Fixation für intraokulare Linsen⁴⁴ verwendet. Auf Grund des chemischen Aufbaus weisen die PET-Fasern eine hohe Biostabilität⁴⁵ im eingewachsenen Gewebe auf. Die biologische Reaktion des Körpers auf PET-Fasern ist eine chronische Entzündung mit Bildung einer fibrösen Kapsel und Granulationsgewebe, welches zwischen den Fasern einwächst⁴⁶.

5 Material und Methoden

5.1 Material

Der Faden besteht aus einem im Durchmesser 0,5 mm dicken Kern, der von einer Netzhülle umgeben wird. Der Kern ist aus einem Silikon- und Salzgemisch in einem Gewichtsanteilverhältnis von 2:1 zusammengesetzt, wobei es sich bei dem Silikon um HCRA Silicone Elastomer (SILBIONE®HCRA 4120A/B HC, Rhodia Silicones, North America) handelt. Das Salz ist Natriumchlorid der Firma Merck mit einer Partikelgröße von $< 70 \mu\text{m}$. Die Hülle besteht aus 12 einzelnen Multifilamenten aus PET-Fasern (Polyester Hochfest, Typ 158F, Tersuisse Multifils SA, Emmenbrücke), die möglichst eng anliegend und in einem Winkel von 30° zur Fadenachse um den Kern geflochten wurden (Abb. 1). Das PET-Filament besitzt eine Feinheit von 566 dtex, eine Höchstzugkraft von 39.7 N, eine Feinheitfestigkeit von 69.3 cN/tex und eine Höchstzugkraftdehnung von 20.2 %. Der Gesamtdurchmesser des Fadens (Kern + Hülle) beträgt ca. 1.3 mm. Im Fadenkern liegt eine wesentlich höhere Ionenkonzentration vor als in der Gewebeflüssigkeit. Um das osmotische Gefälle auszugleichen, saugt der Kern Gewebeflüssigkeit auf und vergrößert seinen Durchmesser. Dadurch drückt er auf die umliegende Netzhülle. Auf Grund der Anordnung der Fasern der Netzhülle verkürzt sich diese in ihrer Länge und somit kontrahiert der ganze Faden. Die verwendeten Materialien sind alle medizinisch registriert und zugelassen. Der Faden wurde mit Isopropanol, Wasser und Ethanol gewaschen und in Sterilisationsbeutel abgepackt, die dann mit einer Dosis von 25-35 kGy gamma-sterilisiert wurden. Eine Zytotoxizitätsprüfung des Fadens ergab kein für den Tierversuch negatives Resultat.

Als Kontrollfaden wurde ein herkömmlicher polyesterbeschichteter, geflochtener und nicht resorbierbarer Faden von ähnlicher Stärke (Ethicon Ethibond Exel 6 (8Ph.Eur.), 48 mm $\frac{1}{2}$ c 6x75cm, Johnsen und Johnsen int, Brüssel, Belgien) verwendet. Die Fäden der Firma Ethicon werden mit Ethylenoxid und einer Kobaltbestrahlung sterilisiert.

5.2 Studiendesign und chirurgisches Vorgehen

5.2.1 Versuchstiere

Der Tierversuch wurde vom kantonalen Veterinäramt mit der Bewilligungsnummer 116/2006 genehmigt. Sechs weibliche weiße Alpenschafe mit einem Gewicht von durchschnittlich 55 kg (49-59 kg) und einem Alter zwischen 1-1,5 Jahren wurden für diesen Versuch verwendet.

Bei dem Ankauf der Tiere wurde ihnen mit einem Vacutainer System (Bellvier Industrial Estate, Plymouth, Groß Britannien) Blut für die serologische Untersuchung auf Maedi/Visna-Antikörper abgenommen. Der Test wurde am virologischen Institut des Tierspitals der Universität Bern durchgeführt und es wurden nur negative Tiere für den Versuch verwendet. Die Tiere wurden alle 2 Monate einer Klauenpflege unterzogen und regelmäßig antiparasitisch mit Hapadex (Provet AG, Lyssach, Schweiz) und Dectomax (Pfizer AG, Zürich, Schweiz) behandelt. Zweimal jährlich wurden sie mit Heptavac P (Ovilis®, Intervet, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) gegen Pasteurellen und Clostridien geimpft. Zwei Wochen vor ihrem Operationstermin wurden die Schafe zur Eingewöhnung in die Stallungen des Tierspitals am Strickhof verlegt. Um mögliche Operationsrisiken auszuschließen, wurden sie klinisch und hämatologisch auf ihren Gesundheitszustand untersucht. Am Vortag der Operation wurden die Schafe geschoren und gewogen. 24 Stunden vor der Operation wurden die Tiere, bei Wasser ad libitum, gefastet.

5.2.2 Operationsvorbereitung

Den Tieren wurden durch den zuvor gelegten Jugularkatheter (Angiocath, Provet AG, Lyssach, Schweiz) die Antibiotika Prophylaxe 30 IE/kg Penicillin G (Grünenthal 10 Mega®, Grünenthal GmbH, Aachen, Deutschland) und 6 mg/kg Gentamicinsulfat (G.Streuli AG, Uznach, Schweiz) intravenös verabreicht. Sie bekamen 3000 IE/kg Tetanusserum (Tetanus Serum, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) subkutan injiziert. Als Analgetikum erhielten die Schafe zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung 0.03 mg/kg KGW Buprenorphin (Temgesic®, Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) intramuskulär. Die Sedation bestand aus 0,3 mg/kg Körpergewicht Xylazin (2%) intramuskulär (Dr. Gräub AG, Bern, Schweiz). Die Anästhesie wurde intravenös eingeleitet mit 2 mg/kg Ketamin (Narketan® (10%), Vetoquinol AG, Bern, Schweiz) und 0,1 mg/kg Diazepam (Valium®, Roche Pharma, Schweiz). Nach der Intubation (Tubengrösse 11 oder 12) wurde eine Inhalationsanästhesie mit Isofluran (Forene®, Abbott AG, Baar, Schweiz) fortgeführt. Auf die Cornea wurde eine schützende Vitamin A Augensalbe (Dispera®, Novartis AG, Basel, Schweiz) gegeben. Das Operationsfeld wurde rasiert und mit einer Seife (Hibiscrub®, SSL, Healthcare Schweiz AG, Reinach, Schweiz) gesäubert, mit 80% Alkohol gereinigt und entfettet und mit Chlorhexidin (Hibitane® Tinktur, SSL Healthcare Schweiz AG, Reinach, Schweiz) desinfiziert.

5.2.3 Operationstechnik

Die Tiere wurden in Rückenlage gelagert und die Hinterbeine leicht angewinkelt nach caudal ausgebunden. Auf der medialen Seite des Kniegelenkes wurde als Zugang ein parapatellarer Hautschnitt von circa 15 cm Länge durchgeführt, die Faszie durchtrennt und der mediale Aspekt der Quadrizepssehne von darüber liegendem Bindegewebe befreit. Einer der Operateure arbeitete mit dem Kauter. Auf der Höhe des muskulotendinösen Übergangs des *Musculus quadriceps* in die Patellarsehne wurde eine 2 cm lange, fortlaufende Naht mit dem kontraktilem Faden gesetzt. Danach wurde das mediale Retinakulum frei präpariert und dort ebenfalls eine 1,5 cm lange Gelenkkapselnaht gesetzt, ohne dass das Gelenk zuvor oder dadurch eröffnet wurde. Anschließend wurde laterolateral durch die Tuberositas tibiae mit einer Bohrmaschine (Synthes®, Oberdorf, Schweiz) mit einem 2 mm Bohrer 2 Löcher gebohrt, durch diese schlingenförmig der kontraktile Faden gezogen und verknotet (Abb. 2). Die Faszie und die Subkutis wurde mit resorbierbaren Fäden (Vicryl® 2/0, Johnson&Johnson Intl. , Brüssel Belgien) genäht. Die Haut wurde mit einem Stapler (Davis und Geck Appose ULC®, B. Braun Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) verschlossen und mit einer sterilen Gaze abgedeckt. Anschließend wurde auf dieselbe Weise der Kontrollfaden an dem gegenüberliegenden Hinterbein an den zuvor genannten Stellen eingenäht. Die Aufteilung der Fäden ist aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

Nach der Operation kamen die Tiere, bis sie sich erholt hatten, in einen Aufwachstall. Die Analgesie mit 0.03 mg/kg KGW Buprenorphin (Temgesic®, Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) wurde postoperativ 4 mal im Abstand von 4 Stunden wiederholt. Weiterhin bekamen sie als Analgetika und Entzündungshemmer 4,7 mg/kg KGW Carprofen (Rimaldyl®, Pfizer AG, Zürich, Schweiz). Die Antibiose und die Entzündungshemmung wurden über 3 Tage fortgesetzt. Nach 10 Tagen wurden die Hautklammern entfernt und die Tiere wurden bis zu ihrem Schlachttermin in Gruppenhaltung auf der Weide gehalten.

5.3 Probenverarbeitung

5.3.1 Anfertigung der histologischen Schnitte

Die Schafe wurden nach 34 bzw. 35 Tagen im Tierspital eigenen Schlachthaus mit dem Bolzenschussgerät betäubt und durch Blutentzug getötet.

Die Regionen des Fadens wurden auf Entzündungen untersucht und die Knotenfestigkeit wurde überprüft.

Nach der Schlachtung wurden die Knochenproben mit Hilfe einer Bandsäge, die Muskel- und Kapselgewebe, in denen die Fäden eingenäht wurden, (Kolbe Maschinenteknik GmbH, Langenhagen, Deutschland) mittels eines Skalpells entnommen. Die einzelnen Fäden wurden jeweils mit den umliegenden Geweben auf ca 4x3x2 cm große Stücke zugeschnitten und für 7 Tage in 4%igem gepuffertem Formalin bei 4°C zur Konservierung eingelegt. Anschließend wurden die Proben in einer aufsteigenden Alkoholreihe (50-100%) entwässert und 4 Tage lang unter Vakuum mit Xylol bei Raumtemperatur entfettet. Zur endgültigen Fixation wurden die Proben unter Vakuum in Methylmetacrylat eingebettet und für 7 Tage zum Aushärten in ein 4°C kaltes Wasserbad gestellt. Das Methylmetacrylat besteht zu 89,5% aus Metacrylsäuremethylester (Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz), 10% Dibutylphthalat (Merk-Schuchard, Hohenbrunn, Deutschland) und 0,5% Perkadox 16 (Dr. Grogg Chemie AG, Stetten, Schweiz). Nach der Aushärtung wurden die Proben mit Hilfe von Leica Historesin (Mounting Medium®) auf kleine Plastikformen geklebt und beschriftet. Durch diese Formen konnten die Proben in die Innenlochsäge (Leica® SP1600, Leica Instruments GmbH, Germany) eingespannt werden um 300 µm starke Schnitte anzufertigen. Dabei wurden die Schnitte auf einer Ebene gesetzt, auf der möglichst viele Einstiche des Fadens in das Knochen-, Muskel- und Kapselgewebe getroffen wurden. Für das Schleifen der Dickschnitte mit einer Schleif- und Poliermaschine (Mikro-Schleifsystem Exakt 400 CS, Exakt Apparatebau GmbH, Norderstedt, Deutschland) wurden die Dickschnitte mit Klebstoff (Cementit® CAR 12; Merz und Benteli AG, Niederwangen, Schweiz) auf Acrylglasplatten (Perspex GS 3 mm; Wachen-dorf AG Technische Industrieprodukte, Basel, Schweiz) geklebt. Durch das Schleifen erlangten die Schnitte eine Dicke von 40 µm. Die Oberflächen wurden mit Toluidinblau gefärbt.

Aus den Proben wurden außerdem Dünnschnitte mit dem Mikrotom (Leica® RM 2155; Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) 5 µm dick geschnitten und auf einen Glasobjekt-träger, der mit Chromalaun vorbehandelt wurde, gebracht. Sie kamen, mit Kisolfolie (Haska AG, Bern, Schweiz) abgedeckt, für 2 Tage zum Trocknen bei 42°C in den Wärmeschränk. Anschließend wurden die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin und Toluidinblau angefärbt.

5.3.2 Histologische Auswertung und Statistik

Die Dickschnitte wurden mit dem Makroskop (Leica® M 420, Leica-Mikrosystems, Glattbrugg, Schweiz) qualitativ beurteilt. Hier wurde bei den Knochenschnitten auf die Rege-neration des Knochens durch Osteoidbildung geachtet. Das Verhalten der Fäden in dem ge-

bohrten Knochenkanal wurde durch Abmessen der Fadendicke und der Breite des Knochenkanals bestimmt (Graphik 1). Dafür wurden die Schnitte unter dem Makroskop mit der Kamera (Leica® DC 320) fotografiert, mit der Software (Leica® IM 1000) in den Computer eingelesen und an verschiedenen Stellen vermessen. Das Muskel- und Kapselgewebe wurde auf Degenerationen wie Nekrosen und Quetschungen untersucht, die eventuell beim Quellen des Silikonfadens entstanden sein konnten.

Die Dünnschnitte in Hämatoxilin-Eosin Färbung wurden unter dem Mikroskop (Leica® MDL 505097) bei verschiedenen Vergrößerungen angeschaut und qualitativ beurteilt. Dabei wurde auf die Integration der Fäden in die verschiedenen Gewebe geachtet. Die Regeneration beziehungsweise Degeneration der Gewebe wurde untersucht. Die Reaktionen und Veränderungen der Gewebe wurden vergleichend zwischen den drei Gewebetypen und auch zwischen den einzelnen Schafen vorgenommen.

Bei den Knochenschnitten wurde die Knochenmatrix, die Reaktion des Gewebes auf den Faden und das neu gebildete Osteoid beurteilt. Der Osteoidsaum am Bohrkanal wurde vermessen. Dazu wurden auch hier Fotos angefertigt und der Osteoidsaum mit Hilfe der Software (QWin v.3, Leica-Microsystems, Schweiz) an mehreren Stellen vermessen.

Die Schnitte der Muskulatur wurden auf Veränderungen insgesamt und speziell an den Einstichstellen der Fäden untersucht. Hier wurde auf entzündliche und degenerative Veränderungen der Muskulatur geachtet. Die degenerierten Muskelzellen färben sich in der Hämatoxilin-Eosin Färbung intensiv rot. Geschädigte Muskelzellen zentralisieren ihre Zellkerne und es kommt vermehrt zu Kalkablagerungen im Muskelgewebe^{47,48}.

Bei der Betrachtung der Kapselschnitte wurden die Synovialmembranen auf entzündliche Veränderungen untersucht.

Die Kapsel- und Granulombildung in den verschiedenen Geweben um den Faden herum wurde beurteilt. Die Kapsel setzt sich aus Fibrozyten zusammen, die Kollagen bilden. Hier wurde auf die gleichmäßige Anordnung und die Dicke der Fibrozytenschichten um den Faden in den Muskel- und Kapselgeweben geachtet. Bei der Granulombildung wurde festgehalten, ob es eine gleichmäßige Schichtung der Entzündungszellen, sprich der Fremdkörperriesenzellen, Epitheloidzellen, Makrophagen, Granulozyten und Lymphozyten von innen nach außen gab.

Die Entzündungszellen wurden teilweise qualitativ und teilweise semiquantitativ bewertet. Die Fremdkörperriesenzellen und Makrophagen, die die Aufgabe besitzen, Fremdmaterial abzubauen, zählen hier auch zu den Entzündungszellen. Die Makrophagen wurden semiquantitativ beurteilt (Tabellen 2). Die Zellpopulation der Fremdkörperriesenzellen, Lymphozyten, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten wurde bei den drei Gewebetypen untereinander

verglichen. Dafür wurden bei einer 20x10 Vergrößerung mit dem Mikroskop an drei verschiedenen Stellen des Schnittes in der Nähe eines Fadenanschnittes mit einer Kamera fotografiert. Diese Fotos wurden mit Hilfe einer Software in den Computer eingelesen und die darauf abgebildeten Fremdkörperriesenzellen, die Lymphozyten und die eosinophilen Granulozyten gezählt (Tabelle 3). Mikroskop, Kamera und Software waren dieselben wie oben angegeben. Es wurde auch ein quantitativer Vergleich der Entzündungszellen unter den Schafen durchgeführt. Die neutrophilen Granulozyten wurden in mehreren Gesichtsfeldern gezählt.

Die Statistik der quantitativen und semiquantitativen Daten wurde mit einem Statistikprogramm (SPSS®, Base für Mac OS X, Version 13.0, Chicago, Illinois) durchgeführt. Dabei wurden die Gesamtunterschiede der Gruppen mittels einer faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA), während die individuellen Unterschiede zwischen den Gruppen mit Post-Hoc Tests nach Bonferroni erfasst wurden. Als statistisch signifikant wurden Werte $p > 0,05$ erachtet.

6 Ergebnisse

6.1 Die Ergebnisse der OP und der Verlauf post OP

Die Operation verlief ohne Komplikationen. Der Silikonfaden glitt sehr gut durch die verschiedenen Gewebe. Er wies eine gute Stabilität auf und ließ sich durch eine angenehme Flexibilität besser und leichter kneten als der Kontrollfaden. An den Schnittflächen des Fadens kam es zu Auffaserung der Umhüllung des Silikonkernes.

Nach der Operation waren im Operationsgebiet bei beiden Fadentypen keine Anzeichen auf Entzündungen, wie z.B. Rötungen, vermehrte Wärme oder Schwellungen zu finden. Auch an den Hautnähten war keine Serombildung zu erkennen. Die Tiere gingen lahmfrei und zeigten keine Störungen ihres Allgemeinbefindens.

Beim Schlachten konnten im Operationsgebiet nach Entfernen der Haut leichte Anzeichen auf Entzündungen gefunden werden. Es waren keine Zusammenhänge zwischen den Tieren zu erkennen bei denen der Kauter während der Operation benutzt wurde und bei denen er nicht benutzt wurde. Das Gewebe um die Fäden herum war ein wenig verdickt und vermehrt fibrös. Die Fäden konnten gut lokalisiert werden und waren noch gut zu identifizieren (Abb. 3). Die Knotenfestigkeit war bei beiden Fadentypen immer noch sehr gut.

6.2 Ergebnisse der Histologien

6.2.1 Ergebnisse der Dickschnitte

Bei den in Toluidinblau gefärbten Dickschnitten waren das Knochengewebe, der gebohrte Knochenkanal und der dadurch verlaufende Faden gut zu erkennen. Zwischen dem Knochengewebe und dem Kontrollfaden war ein deutlicher, zwischen dem Knochen und dem Silikonfaden war fast kein Zwischenraum zu erkennen (Abb.4). Die Abmessungen des Verhältnisses von Faden zum Knochenkanal ergaben, dass der Knochenkanal des Silikonfadens im Durchschnitt breiter war als bei dem Kontrollfaden. Jedoch war der Silikonfaden deutlich dicker als der Kontrollfaden (Graphik 1). Der Osteoidsaum war bei beiden Fäden gleichmäßig ausgebildet.

Bei dem Muskel- und Kapselgewebe konnte an den Dickschnitten mit Hilfe des Makroskops (Leica® M 420) weder bei dem Silikonfaden noch bei dem Kontrollfaden sichtbare Nekroseherde oder Quetschungen des Gewebes festgestellt werden. Die Struktur der Umhüllung des

Silikonfadens war ein wenig gelockert und gut in dem umliegenden Gewebe eingebunden. Der Silikonkern war deutlich abgrenzbar (Abb. 5).

6.2.2 Ergebnisse der Dünnschnitte und der Statistik

Knochenkanal: Bei der qualitativen Betrachtung des Knochenkanals war mit vielen Gefäßen durchzogenes Bindegewebe zu sehen, welches sich auch um die Fadenbestandteile anlagerte. Die Knochenmatrix wies keine Schädigungen auf. An der Seite zum gebohrten Knochenkanal wurden zahlreiche Osteoklasten entlang des neu gebildeten Osteoidsaumes gefunden (Abb.6). Die Messungen der Osteoidneubildung ergaben zwischen den beiden verschiedenen Fäden einen Unterschied. Der Mittelwert der Messungen des Knochens, durch den der Silikonfaden gezogen wurde, war 16,76 μm , der des Kontrollfadens 14,43 μm (Graphik 2).

Muskelgewebe: Die Untersuchungen der Muskelgewebe auf Degenerationen ergaben, dass das Gewebe um die Einstichstelle des Fadens Rückbildungen, wie degenerierte, geschädigte Muskelzellen und vermehrte Kalkablagerungen in den Muskelzellen, aufwies. Diese Beobachtungen konnten gleichermaßen in der Umgebung des Silikonfadens sowie des Kontrollfadens gemacht werden (Abb. 7). Degenerierte sowie geschädigte Muskelzellen konnten im weiter von dem Faden entfernt liegenden Muskelgewebe nicht gefunden werden. Anzeichen für Myositis wurden weder beim Silikon- noch beim Kontrollfaden bemerkt. Als Zufallsbefund wurden in der Muskulatur der Schafe 2231-2235 vereinzelt eingekapselte Sarkozysten gefunden. Von diesen wurden am meisten in der Muskulatur der Knochen- und Muskelschnitte des Silikonfadens gefunden (11 Sarkozysten) und auch in der Muskulatur der Knochen- und Muskelschnitte des Kontrollfadens (5 Sarkozysten).

Kapselgewebe: Die Betrachtung der Synovialmembranen der Kapselschnitte zeigte, dass bei den Schafen Nummer 2233 und 2235 bei dem Silikon- und auch bei dem Kontrollfaden geringgradige, chronisch-aktive, gemischtzellige Synovialitiden vorhanden waren. Die Schafe Nummer 2231 und 2235 wiesen an den Synovialmembranen des Kontrollfadenschnittes mittelgradige, chronisch-aktive, gemischtzellige Synovialitiden mit geringgradiger Fibrinablagerung auf (Abb. 8). Hingegen konnten bei den Schafen 2230 und 2234 keine Synovialitiden festgestellt werden. Auffällig war außerdem, dass das Gewebe mit neu eingesprossenen Gefäßen durchsetzt war.

Geweberegeneration: Bei einer übersichtlichen Betrachtung der Region der Fadenanschnitte war bei beiden Fäden um die Einstichstelle herum der Ansatz eines Fremdkörpergranuloms zu erkennen, indem von außen nach innen erst eine leichte Kapselbildung aus Fibrozyten und straffem Bindegewebe zu sehen war. Die Fadenbestandteile selbst waren mit lockerem Bin-

degewebe durchsetzt, in dem einige neu gebildete Gefäße zu erkennen waren (Abb. 9). Die Fremdkörperriesenzellen, Makrophagen, eosinophile Granulozyten und Lymphozyten versammelten sich um die Fadenbestandteile. Im Zytoplasma der meisten Zellen des retikuloendothelialen Systems waren bereits aufgenommene Partikel beider Fäden zu sehen.

Kapselbildung: Die Beurteilung der Kapsel ergab bei beiden Fäden, dass bei den Muskelschnitten wenig Gleichmäßigkeit bei der Kapselbildung um den Faden herum zu erkennen war. Es gab Stellen mit geschichteten Fibrozyten und Kollagen (Abb. 10) und wiederum Stellen mit nur wenigen Fibrozyten. Im Kapselgewebe war hingegen eine gleichmäßige Schichtung zu erkennen. Die Kapseldicken der beiden Fäden wurden vergleichend gemessen, wobei die Kapsel des Kontrollfadens in beiden Geweben dicker als die des Silikonfadens war (Graphik 3).

Fremdkörpergranulombildung: Die Schichtung der Fremdkörpergranulombildung war bei beiden Fäden gut zu erkennen. Die Fremdkörperriesenzellen waren direkt an den Fadenresten vorhanden. Dann kamen die Epitheloidzellen und darauf folgend eine dicke Schicht von Makrophagen (Abb. 11). Die Makrophagen waren überall um den Faden herum und gleichmäßig in allen Schnitten in großer Menge (ca 50-75% der gesamten Zellpopulation) vorhanden und konnten deshalb nicht einzeln gezählt werden. Wenn Lymphozyten oder eosinophile Granulozyten vorhanden waren, wurden diese vermehrt in der Nähe von Gefäßen und zwischen den Makrophagen angetroffen. Dort wurden auch ganz wenige, vereinzelt neutrophile Granulozyten (<1% der Zellen) gesehen, diese waren aber so wenig, dass sie nicht statistisch ausgewertet wurden. Auch bei der Granulombildung konnte zwischen dem Silikon- und dem Kontrollfaden kein Unterschied festgestellt werden.

Die Auswertung der Fremdkörperriesenzellen, eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten ergab bei der statistischen Analyse zwischen den beiden Fäden signifikante Unterschiede. Die quantitativen Ergebnisse bezogen auf die einzelnen Schafe ergaben bei den Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten unterschiedliche Verteilungen.

Fremdkörperriesenzellen: Die statistische Auswertung der Fremdkörperriesenzellen zeigte insgesamt niedrige Werte (Tabelle 4). Der Vergleich in der Zahl der Fremdkörperriesenzellen zwischen den beiden Fäden ergab eine Signifikanz von $p=0,024$. Einen signifikanten Unterschied zeigte, bei dem individuellen Vergleich zwischen den verschiedenen Geweben, das Knochengewebe des Silikonfadens im Vergleich zu dem Kapselgewebe des Silikonfadens ($p=0,031$). Die höchsten Werte waren bei beiden Fäden diejenigen, die mit dem Knochen in Kontakt standen. Bei den Muskel- und Kapselgeweben war bei den Werten der Fremdkörperriesenzellen zwischen den beiden Fäden kein Unterschied zu erkennen (Graphik 4). Die Verteilung der Fremdkörperriesenzellen unter den einzelnen Schafen war gleichmäßig (Abb.12).

Eosinophile Granulozyten: Bei der statistischen Auswertung der beiden Fäden im Vergleich wurde bei den eosinophilen Granulozyten eine sehr hohe Signifikanz ($p > 0.000$) ermittelt. Eine individuelle Signifikanz wurde zwischen dem Knochengewebe des Kontrollfadens und dem Kapselgewebe des Silikonfadens ($p = 0,014$), zwischen dem Knochengewebe des Kontrollfadens und dem Muskelgewebe des Silikonfadens ($p = 0.000$), zwischen dem Knochen- und dem Muskelgewebe des Silikonfadens ($p = 0,042$) und zwischen dem Kapselgewebe des Kontrollfadens und dem Muskelgewebe des Silikonfadens ($p = 0,044$) gefunden. Die eosinophilen Granulozyten traten vermehrt im Muskelgewebe und dabei ein wenig mehr bei dem Silikonfaden als bei dem Kontrollfaden auf (Tabelle 4 und Graphik 5). Eosinophile Granulozyten wurden nicht nur an den Gefäßen um den Faden herum, sondern auch im weiter entfernt liegenden Muskelgewebe gefunden. Die Schafe vergleichend betrachtend wurden in dem Schaf Nummer 2230 sehr wenige (3,28), in den Schafen Nummer 2231-2235 hingegen mehrere (11,67-16,67) eosinophile Granulozyten im Durchschnitt in allen Geweben gezählt (Abb. 13). Bei den zuletzt genannten Schafen wurden in der Muskulatur auch die Sarkozysten gefunden.

Lymphozyten: Die Lymphozyten waren bei dem Silikonfaden sowie auch bei dem Kontrollfaden vorhanden (Abb. 14). Die vergleichende qualitative Betrachtung der gesamten Schnitte beider Fäden ergab, dass ein vermehrtes Auftreten von Lymphozyten in den Kapselschnitten vorhanden war. Bei der statistischen Auswertung der Gruppen untereinander konnte eine Signifikanz ($p = 0,026$) ermittelt werden. Jedoch konnten bei dem individuellen Vergleich der drei verschiedenen Gewebe untereinander keine Signifikanzen gefunden werden. Bei den Knochen- und Muskelgeweben des Kontrollfadens war eine höhere Anzahl von Lymphozyten vorhanden als in denen des Silikonfadens. Die Kapselgewebe wiesen jedoch die beiden Fäden vergleichend bei dem Silikonfaden einen höheren Wert als bei dem Kontrollfaden auf (Tabelle 4 und Graphik 6). Bei dem Vergleich zwischen den Schafen konnten die meisten Lymphozyten bei dem Schaf Nummer 2232 gezählt werden.

7 Diskussion

Durch diesen Versuch konnte bewiesen werden, dass der nicht-resorbierbare, kontraktile Silikonfaden analog dem Kontrollfaden biokompatibel ist. Anhand der Histologien konnte gezeigt werden, dass

1. keine Nekrosen, Quetschungen und sonstige Irritationen des Gewebes im Umkreis des Fadens gefunden wurden.
2. Blutgefäße für die Regeneration in ausreichender Menge zu sehen waren.
3. eine moderate entzündliche Reaktion auf die Fäden vorhanden war, diese jedoch nicht stärker als bei vorherigen Studien zur Biokompatibilität von Nahtmaterial war^{3,24,28,29,49}.
4. eine dünne Kapselbildung als Schutzfunktion des Körpers gegen das Fremdmaterial zu erkennen war.

Der Silikonfaden schnitt bei allen Untersuchungen gleich gut oder sogar besser als der Kontrollfaden ab. Damit konnte gezeigt werden, dass die verwendeten Materialien keine Gewebeunverträglichkeit, wie es z.B. bei Silikon für Brustaugmentationen vorkommt³⁴, aufweist. Auch die Vergrößerung des Durchmessers des Silikonkernes führte nicht zu pathologischen Veränderungen des Gewebes.

7.1 Versuchsmodell

Als Versuchstier wurde das Schaf gewählt, da es nicht nur bezüglich des Gewichtes, sondern auch bezüglich des Knochen-, Sehnen- und Gelenksaufbaues dem Menschen sehr ähnlich ist^{50,51}. Nager, die phylogenetisch niedriger und auch kostengünstiger als Schafe sind, wurden für diese Studie als nicht adäquat betrachtet. Sie weisen einen unterschiedlichen Knochenaufbau im Vergleich zum Mensch auf⁵¹ und anhand der Dicke der beiden Fäden wäre die Größe der Nager nicht ausreichend gewesen, um die Fäden einzeln in die verschiedenen Gewebe zu setzen. Die Schafe hingegen sind groß genug, um die Reaktion von jedem einzelnen Faden in den verschiedenen Geweben getrennt zu betrachten und somit eine Aussage über die Biokompatibilität der Fäden in den einzelnen Geweben zu gewährleisten. Außerdem reagieren Schafe relativ empfindlich mit übermäßiger Fibrosierung auf Sehnen- und Muskelverletzungen. Die Durchführung der Studie mit Hunden, Katzen, Pferden oder Primaten wurde aus ethischen und nicht zuletzt aus finanziellen Gründen nicht in Erwägung gezogen.

Um die Anzahl der Tiere möglichst gering zu halten und da die Belastung für die Tiere vernachlässigbar war, wurden sie an beiden Hinterbeinen operiert. Die Fäden wurden an einer

Gliedmaße in allen drei verschiedenen Geweben eingesetzt, so dass mit nur sechs Schafen 36 Proben hergestellt und ausgewertet werden konnten.

Ein Beobachtungszeitraum von 34-35 Tagen wurde gewählt, da primär die Biokompatibilität des Silikonfadens beurteilt werden sollte. Nach der Implantation des Fremdmaterials findet in den ersten zwei Wochen das normale Wunddebridement mit unzähligen Entzündungszellen statt. Da die Reaktion des Knochengewebes auf Fremdkörper länger dauert als die des Muskel- und Kapselgewebes wurde ein mittlerer Zeitraum von 34-35 Tagen gewählt. Zu diesem Zeitpunkt konnte die Biokompatibilität des Materials an Hand der Anzahl der gefundenen Entzündungszellen evaluiert werden, da das Wunddebridement bereits abgeschlossen war und allfällige Veränderungen klar der Reaktion auf den Faden zugeordnet werden konnten.

7.2 Auswertungsmethoden

Da während der Operation und in der Zeit zwischen Operation und Schlachtung keine Komplikationen auftraten, konnte jedes Tier für die Auswertung heran gezogen werden. Bei der Schlachtung wurden alle 36 eingesetzten Fäden wieder lokalisiert und mit dem umliegenden Gewebe herausgeschnitten, so dass die Proben vollständig für die Auswertung zu Verfügung standen. Bei dem Anfertigen der Dick- sowie der Dünnschnitte gelang es, die Fäden möglichst häufig zu treffen um die Reaktion der Fäden auf die verschiedenen Gewebe umfangreich beurteilen zu können. Die Toluidinblau-Färbungen der Dickschnitte stellten das Knochengewebe sehr gut dar. Das Muskel- und Kapselgewebe hingegen wurde bei den Dickschnitten nicht so intensiv gefärbt, was die Beurteilung der Gewebeveränderungen nicht zufrieden stellend ermöglichte. Die Fäden selbst konnten bei den Dickschnitten deutlich identifiziert werden. Für die Auswertung der Dünnschnitte wurde die Hämatoxylin-Eosin Färbung genommen, da sich hiermit alle drei Gewebearten gut anfärben ließen. Die unterschiedlichen Zellen waren in dieser Färbung gut zu differenzieren und die Veränderungen des Gewebes waren besser zu sehen als in den Toluidinblau gefärbten Dünnschnitten. Für die Zählungen der Entzündungszellen wurden möglichst repräsentative Stellen der Schnitte gewählt.

Anhand der homogenen Ergebnisse der vorhandenen Proben ist es fraglich, ob eine massive Erhöhung der Tierzahlen dieses Resultat verändert hätte. Da die Werte des zu testenden Silikonfadens denen des bereits auf dem Markt zugelassenen Kontrollfadens entsprachen, schien eine Erhöhung der Tierzahl aus Tierschutzgründen nicht sinnvoll.

7.3 Ergebnisse der OP und der Verlauf post OP

Durch die gute Gleitfähigkeit, Stabilität, leichte Handhabung und angenehme Flexibilität beim Knoten verlief das Einsetzen des Silikonfadens reibungslos. Somit wurden die Ansprüche der Operateure erfüllt^{4-7,14}. Lediglich die Ausfaserung an den Enden der Schnittflächen sollte noch verbessert werden.

Da die postoperative Wundheilung ohne Entzündungen, Wucherungen oder Nekrosen verlief, kann davon ausgegangen werden, dass der Silikonfaden keine besonderen Irritationen im Gewebe hervorruft.

Die beim Schlachten gefundenen leichten Anzeichen auf Entzündungen sind auf normale Wundheilung nach einem durch die Operation gesetzten Trauma zurückzuführen⁵².

7.4 Ergebnisse der Histologien

7.4.1 Ergebnisse der Dickschnitte

Die Dickschnitte zeigten einen Überblick und gaben erste Hinweise auf die Verträglichkeit des Silikonfadens. Die Abmessungen des Knochenkanals und der Fadendicke sollte ein wenig kritisch betrachtet werden, da die Abmessungen nicht immer exakt an derselben Stelle des Knochenkanals gesetzt werden konnten. Dadurch konnten die Messwerte nur im Verhältnis gesehen werden. Um die Messungen korrekt durchführen zu können, hätten die Knochenkanäle quer zu Achse geschnitten werden müssen, was jedoch nachträglich nicht mehr möglich war. Jedoch konnte mit diesen Messungen eine Tendenz des Verhaltens der Fäden im Bohrkanal aufgezeigt werden. Bei dem Silikonfaden, der durch den Knochenkanal gezogen wurde, konnte anhand der Messungen festgestellt werden, dass sich das Verhältnis zwischen Faden und Knochenkanal im Vergleich zu dem Kontrollfaden verkleinert hat (Abb.4). Dies deutet darauf hin, dass der Silikonfaden Gewebeflüssigkeit aufgenommen und somit durch das Quellen seinen Durchmesser vergrößert hat. Auf Grund des gleichmäßig gebildeten Osteoidsaumes von dem Knochen und der nicht vorhandenen Nekrosen oder Quetschungen an dem Muskel- und Kapselgewebe scheint der Quellvorgang das Gewebe nicht zu beeinträchtigen. Da die Umhüllung des Silikonfadens gelockert und mit dem umliegenden Gewebe in Verbindung stand, sah es so aus, als wäre eine feste Verankerung des Silikonfadens mit dem Gewebe vorhanden.

7.4.2 Ergebnisse der Dünnschnitte

Die Dünnschnitte gaben einen detaillierten Einblick auf zellulärer Ebene. Hier konnte durch die zahlreichen neu gebildeten Gefäße, die Osteoklasten und die genaue Vermessung des Osteoidsaumes nochmals eine gute Regeneration des Knochengewebes bewiesen werden. Da der Wert der Osteoidneubildung des Silikonfadens ein wenig größer war als der des Kontrollfadens (Abb. 5), kann von einer, durch den Silikonfaden ungestörten, guten Knochenregeneration ausgegangen werden.

Die vereinzelt degenerierten und geschädigten Muskelzellen, sowie die vermehrte Kalkablagerung in den Muskelzellen beschränkten sich bei dem Silikon- sowie bei dem Kontrollfaden auf das Gebiet der Einstichstelle des Fadens. Das weitere Muskelgewebe zeigte keine Schädigungen. Daher konnten diese Rückbildungen auf das durch die Operation gesetzte Trauma zurückgeführt werden.

Das Kapselgewebe ist im Vergleich zu dem Knochen- und Muskelgewebe ein dünnes und sehr reaktives Gewebe. Die Synovialitiden waren nur bei einigen Kapselschnitten und dann bei dem Silikon- und dem Kontrollfaden zu sehen. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die Entzündungen nicht auf Grund von Unverträglichkeit der Fäden, sondern durch die etwas nähere Lokalisation zum Gelenk und dadurch hervorgerufene natürliche körperliche Abwehr entstanden sind.

Bei der übersichtlichen Betrachtung der Reaktion des Gewebes wurde eine geringe Fremdkörperreaktion in Form einer leichten Granulombildung gesehen. Um beide Fäden wurde eine dünne, ungleichmäßige Kapsel aus Fibrozyten, Kollagen und Proteoglykanen gebildet²⁵. Die fibröse Kapsel war im Muskel- und auch im Kapselgewebe des Silikonfadens dünner als bei dem Kontrollfaden. Dies könnte durch die Eigendynamik und die dadurch langsame Zunahme der Dicke des Silikonfadens entstanden sein. Durch die ständige Veränderung des Durchmessers des Silikonfadens wurde die Kapselbildung immer wieder gestört und konnte nicht die Stärke der Kapsel des Kontrollfadens erreichen.

Die Schichtung eines Granuloms war zu erkennen, aber für eine starke, abstoßende Reaktion des Gewebes auf die Nahtmaterialien war die Anzahl der verschiedenen Entzündungszellen zu gering. Des Weiteren waren die restlichen Fadenbestandteile mit Bindegewebe durchwachsen und zeigten somit keine besondere Abgrenzung von dem Gewebe. Die zahlreichen Makrophagen und die Fremdkörperriesenzellen gehören zu der normalen Reaktion auf einen Fremdkörper. Da es sich hier um multifilamentäre, nicht-resorbierbare Fäden handelt, ist die Anzahl der Zellen des retikuloendothelialen Systems nichts desto trotz erhöht im Versuch die Fadenbestandteile zu phagozytieren^{24,29}. Auch bei so genannten nicht-resorbierbaren Fäden

werden die Materialien, über einen langen Zeitraum gesehen, abgebaut und die Bestandteile resorbiert. Die leicht erhöhte Anzahl der Fremdkörperriesenzellen im Knochengewebe kann durch die generell im Knochengewebe nach Einsatz von Biomaterialien beobachtete vermehrte Aktivierung von Makrophagen und daraus resultierenden Fremdkörperriesenzellen entstanden sein⁵³. Die nur sehr vereinzelt vorhandenen neutrophilen Granulozyten deuten nicht auf eine ernst zu nehmende Entzündung hin, sondern lediglich nur auf eine Begleiterscheinung der Fremdkörperreaktion²⁵.

Das Vorkommen von eosinophilen Granulozyten kann zwei Ursachen haben. Es kann ein Hinweis auf eine allergische Reaktion oder auf einen Befall von Parasiten sein^{54,55}. Bei einer allergischen Reaktion kommt es zu einer massiven Reaktion mit sehr vielen eosinophilen Granulozyten. Da hier die eosinophilen Granulozyten vermehrt im Muskelgewebe und nicht in allen Geweben auftraten und das Vorkommen der Zellen eher wenig und bei beiden Fäden fast gleichmäßig wenig zu sehen war, kann eine allergische Reaktion in diesem Fall ausgeschlossen werden. Die eosinophilen Granulozyten wurden häufiger in den Schafen gefunden, in deren Muskulatur auch Sarkozysten waren. Sarkozysten können in der Muskulatur auch trotz regelmäßiger Entwurmung vorkommen. Die Schafe wurden auf Weiden gehalten, wo sie jederzeit Sarkosporidien aufnehmen konnten⁵⁶. Wenn diese sich in der Muskulatur eingekapselt haben, sind sie durch ein Entwurmungsmittel nicht mehr zu erreichen. Die statistischen Signifikanzen traten vor allem bei dem Silikonfaden bei dem Muskel- und Kapselgewebe im Vergleich zu dem Knochen- und Kapselgewebe des Kontrollfadens auf. Die Vermutung, dass die geringgradig erhöhten eosinophilen Granulozyten im Muskel- und Kapselgewebe des Silikonfadens als eine Reaktion auf das Silikon zurückzuführen sind, konnte jedoch nicht bestätigt werden, da es in der Literatur bislang keinen Hinweis auf eine Reaktion mit eosinophilen Granulozyten auf Silikon gibt. Daher ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass diese Schafe vermehrt eosinophile Granulozyten zur Abwehr gegen Parasiten in ihren Geweben aktiviert haben⁵⁴.

Auch das Auftreten der Lymphozyten konnte nicht eindeutig einer Reaktion auf den Silikon- oder den Kontrollfaden zugeschrieben werden. Eine geringe Anzahl an Lymphozyten gehört zu dem Geschehen einer Fremdkörperreaktion und auch zu der normalen Wundheilung dazu²⁵. Die Lymphozyten traten im Kapselgewebe auf Grund der erhöhten Reaktivität des Gewebes etwas vermehrt auf. Das Schaf Nummer 2232 zeigte vor der Operation leichten Durchfall, so dass die erhöhten Lymphozytenwerte hier auch auf eine Gedächtnisreaktion auf Grund des Durchfalls zurückzuführen sein konnten. Insgesamt waren die Werte der Lymphozyten so gering, dass nicht von einer lymphozytären Entzündung gesprochen werden konnte.

Der Umfang dieser Werte entsprach vielmehr einer natürlichen Reaktion des Gewebes auf einen Fremdkörper und der physiologischen Wundheilung.

8 Schlussfolgerung

Die Schlussfolgerung dieser Studie lautet, dass der Silikonfaden im Vergleich zu dem Kontrollfaden eine gleich gute Biokompatibilität im Knochen-, Muskel- und Sehngewebe aufweist. Aus chirurgischer Sicht gesehen erfüllt der Silikonfaden alle Anforderungen, die Nahtmaterial für Weichteilgewebe besitzen sollte. In dieser Studie wurde bewusst auf eine mechanische Belastung der Fäden verzichtet, um durch allfällig auftretende Irritationen infolge Unstabilitäten, das Bild nicht zu komplizieren. Unsere Ergebnisse konnten eindeutig der Rubrik Biokompatibilität zugeordnet werden.

Bei bereits durchgeführten *in vitro* Versuchen zeigte der Silikonfaden eine immer wiederkehrende Verkürzung bei erneuter Dehnung des Gewebes. Es bleibt nur zu testen, ob der Silikonfaden auch *in vivo* unter mechanischer Belastung den exzentrischen Kräften standhält und es dabei tatsächlich zu der nötigen Kontraktion des Fadens kommt, um die Gewebelücke zu schließen.

Wenn das der Fall sein sollte, wäre der Silikonfaden ein neuer Faden, der in verschiedenen Gebieten der Chirurgie eingesetzt werden könnte. Er würde sich z.B. für Sehnen-, Muskel-, Faszien-, Sehnen-Knochen-Nähte, für die operative Versorgung von Hernien, Kapselrupturen und -raffungen und für Ligaturen eignen.

9 Anhang

9.1 Tabellen

Tabelle 1: Aufteilung der Fäden bei der Operation unter den einzelnen Schafen mit Angabe des Beobachtungszeitraumes für jedes Schaf

Schafnummer	Silikonfaden	Kontrollfaden	Beobachtungszeitraum
2230	rechtes Hinterbein	linkes Hinterbein	34 Tage
2231	linkes Hinterbein	rechtes Hinterbein	34 Tage
2232	rechtes Hinterbein	linkes Hinterbein	34 Tage
2233	linkes Hinterbein	rechtes Hinterbein	35 Tage
2234	rechtes Hinterbein	linkes Hinterbein	35 Tage
2235	linkes Hinterbein	rechtes Hinterbein	35 Tage

Tabelle 2: Auswertungsschema für die Makrophagen; die Makrophagen wurden in mehreren Gesichtsfeldern prozentual beurteilt

Schafnummer	Kontrollfaden			Silikonfaden		
	Knochen	Muskel	Kapsel	Knochen	Muskel	Kapsel
2230	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2231	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2232	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2233	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2234	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2235	++	+++	+++	+++	+++	+++

Legende: prozentualer Makrophagenanteil der gesamten Entzündungszellenpopulation

-	0 %
+	1 – 25 %
++	26 – 50 %
+++	51 – 75 %
++++	76 – 100 %

Tabelle 3: Auswertungstabelle für die gezählten Zellen; Riesenzellen, Lymphozyten und eosinophile Granulozyten wurden an Hand der repräsentativen mikroskopischen Bilder (Vergrößerung 20x10) einzeln gezählt. Die neutrophilen Granulozyten wurden in mehreren Gesichtsfeldern gezählt.

Schaf Nummer 2230

Faden	Gewebe	Riesenzellen	Eosinophile	Lymphozyten	Neutrophile
Kontrollfaden	Knochen 1	20	3	5	0
	Knochen 2	29	2	10	0
	Knochen 3	29	1	7	1
	Muskel 1	16	2	5	0
	Muskel 2	20	3	17	0
	Muskel 3	19	3	6	1
	Kapsel 1	28	2	4	0
	Kapsel 2	11	1	6	0
	Kapsel 3	22	3	4	0
Silikonfaden	Knochen 1	22	2	2	0
	Knochen 2	19	0	5	1
	Knochen 3	15	0	4	0
	Muskel 1	15	1	8	0
	Muskel 2	12	9	16	0
	Muskel 3	14	10	8	0
	Kapsel 1	19	8	6	0
	Kapsel 2	9	2	20	1
	Kapsel 3	21	7	20	1

Schaf Nummer 2231

Faden	Gewebe	Riesenzellen	Eosinophile	Lymphozyten	Neutrophile
Kontrollfaden	Knochen 1	19	3	9	0
	Knochen 2	8	13	1	0
	Knochen 3	9	8	2	1
	Muskel 1	18	31	13	0
	Muskel 2	11	20	9	1
	Muskel 3	22	1	7	0
	Kapsel 1	28	5	4	0
	Kapsel 2	25	3	2	0
	Kapsel 3	23	8	3	0
Silikonfaden	Knochen 1	20	1	2	0
	Knochen 2	14	13	4	0
	Knochen 3	11	11	5	0
	Muskel 1	12	9	10	0
	Muskel 2	10	30	7	1
	Muskel 3	10	7	13	0
	Kapsel 1	11	13	3	0
	Kapsel 2	16	19	0	1
	Kapsel 3	9	19	4	0

Schaf Nummer 2232

Faden	Gewebe	Riesenzellen	Eosinophile	Lymphozyten	Neutrophile
Kontrollfaden	Knochen 1	16	2	12	0
	Knochen 2	46	6	23	0
	Knochen 3	17	2	26	0
	Muskel 1	7	38	17	2
	Muskel 2	14	17	22	0
	Muskel 3	9	16	9	3
	Kapsel 1	17	27	15	5
	Kapsel 2	17	25	3	3
	Kapsel 3	14	9	7	3
Silikonfaden	Knochen 1	16	11	5	0
	Knochen 2	28	12	7	1
	Knochen 3	14	3	1	0
	Muskel 1	5	7	4	0
	Muskel 2	5	26	4	0
	Muskel 3	11	26	9	0
	Kapsel 1	11	15	60	0
	Kapsel 2	10	36	13	0
	Kapsel 3	11	22	15	2

Schaf Nummer 2233

Faden	Gewebe	Riesenzellen	Eosinophile	Lymphozyten	Neutrophile
Kontrollfaden	Knochen 1	13	1	11	0
	Knochen 2	12	4	8	0
	Knochen 3	14	5	5	0
	Muskel 1	9	27	14	0
	Muskel 2	9	23	6	1
	Muskel 3	10	16	9	0
	Kapsel 1	7	14	5	1
	Kapsel 2	11	14	5	0
	Kapsel 3	7	15	3	0
Silikonfaden	Knochen 1	14	12	6	0
	Knochen 2	15	16	8	1
	Knochen 3	17	3	3	0
	Muskel 1	13	22	27	1
	Muskel 2	18	35	6	0
	Muskel 3	23	17	10	3
	Kapsel 1	4	7	1	0
	Kapsel 2	9	11	3	0
	Kapsel 3	5	5	4	0

Schaf Nummer 2234

Faden	Gewebe	Riesenzellen	Eosinophile	Lymphozyten	Neutrophile
Kontrollfaden	Knochen 1	21	1	7	0
	Knochen 2	13	6	8	0
	Knochen 3	11	7	7	1
	Muskel 1	13	3	10	0
	Muskel 2	26	4	15	0
	Muskel 3	14	12	26	0
	Kapsel 1	15	1	3	0
	Kapsel 2	10	10	5	1
	Kapsel 3	9	9	4	1
Silikonfaden	Knochen 1	11	6	4	0
	Knochen 2	20	18	5	0
	Knochen 3	23	9	6	0
	Muskel 1	27	6	6	0
	Muskel 2	28	20	17	0
	Muskel 3	18	38	3	1
	Kapsel 1	16	29	5	0
	Kapsel 2	11	41	9	0
	Kapsel 3	8	19	5	0

Schaf Nummer 2235

Faden	Gewebe	Riesenzellen	Eosinophile	Lymphozyten	Neutrophile
Kontrollfaden	Knochen 1	16	6	5	5
	Knochen 2	8	3	6	0
	Knochen 3	11	1	3	1
	Muskel 1	8	8	12	0
	Muskel 2	11	5	4	0
	Muskel 3	8	8	9	1
	Kapsel 1	10	7	1	0
	Kapsel 2	8	1	10	0
	Kapsel 3	11	4	3	0
Silikonfaden	Knochen 1	18	35	5	0
	Knochen 2	19	10	9	0
	Knochen 3	25	2	5	0
	Muskel 1	18	23	13	0
	Muskel 2	21	61	15	0
	Muskel 3	9	5	7	1
	Kapsel 1	14	3	5	1
	Kapsel 2	5	5	11	1
	Kapsel 3	9	23	11	0

Tabelle 4: Auswertung der Statistik der gezählten Zellen pro Gesichtsfeld bei einer Vergrößerung von 20x10; gezählt wurden die Riesenzellen, Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten; aufgezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen

Gruppe		Riesenzellen	Eosinophile	Lymphozyten
Kontrollfaden	Knochen	17,33±9,5	4,11±3,2	8,61±6,5
	Muskel	13,56±5,5	13,17±11,1	11,67±6,0
	Kapsel	14,41±6,6	9,00±7,9	4,88±3,3
Silikonfaden	Knochen	17,83±4,6	9,11±8,6	4,78±2,0
	Muskel	14,94±6,7	19,56±15,1	10,17±5,9
	Kapsel	11,0±4,7	15,78±11,3	11,39±15,8

9.2 Abbildungen

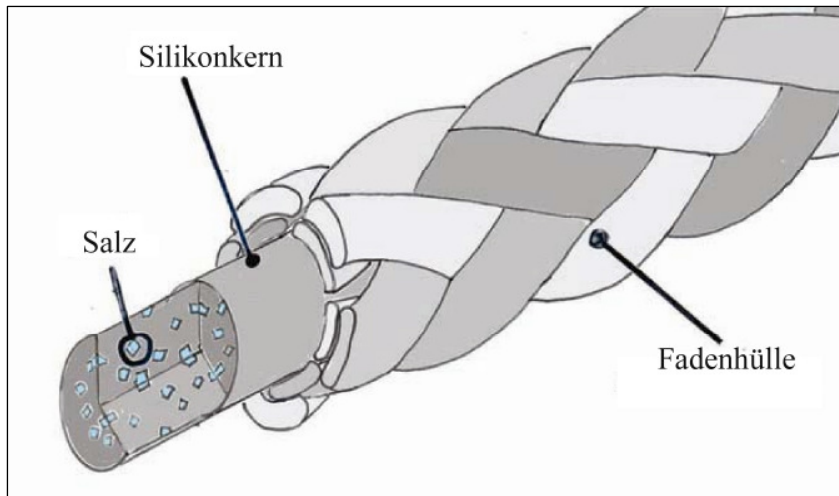


Abb. 1: Schematische Zeichnung des Aufbaues des Silikonfadens; in der Mitte der Silikonkern mit Salz durchsetzt, umgeben von einer Fadenhülle aus PET-Faser

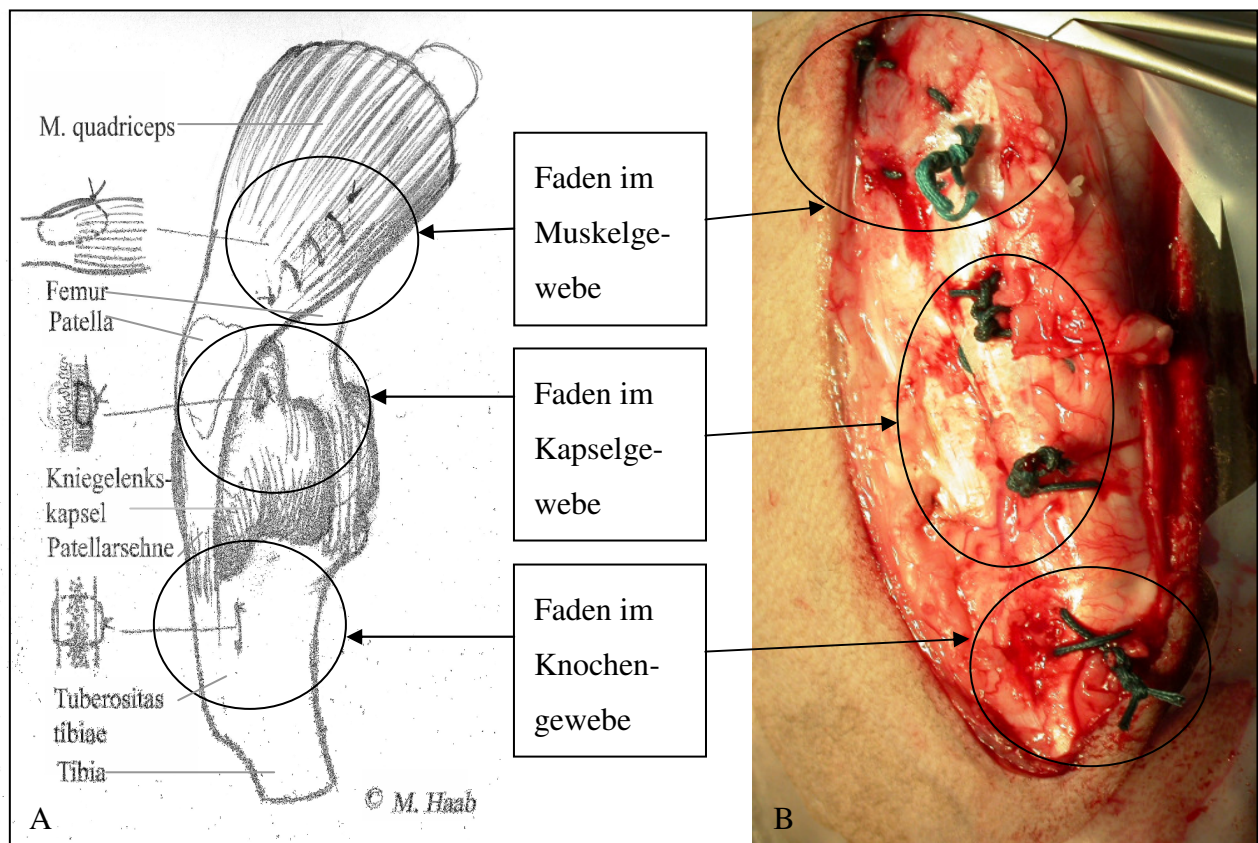


Abb. 2: Lokalisation der Fäden im Schaf; A Schematische Darstellung; B Aufnahme während der Operation (Kontrollfaden)

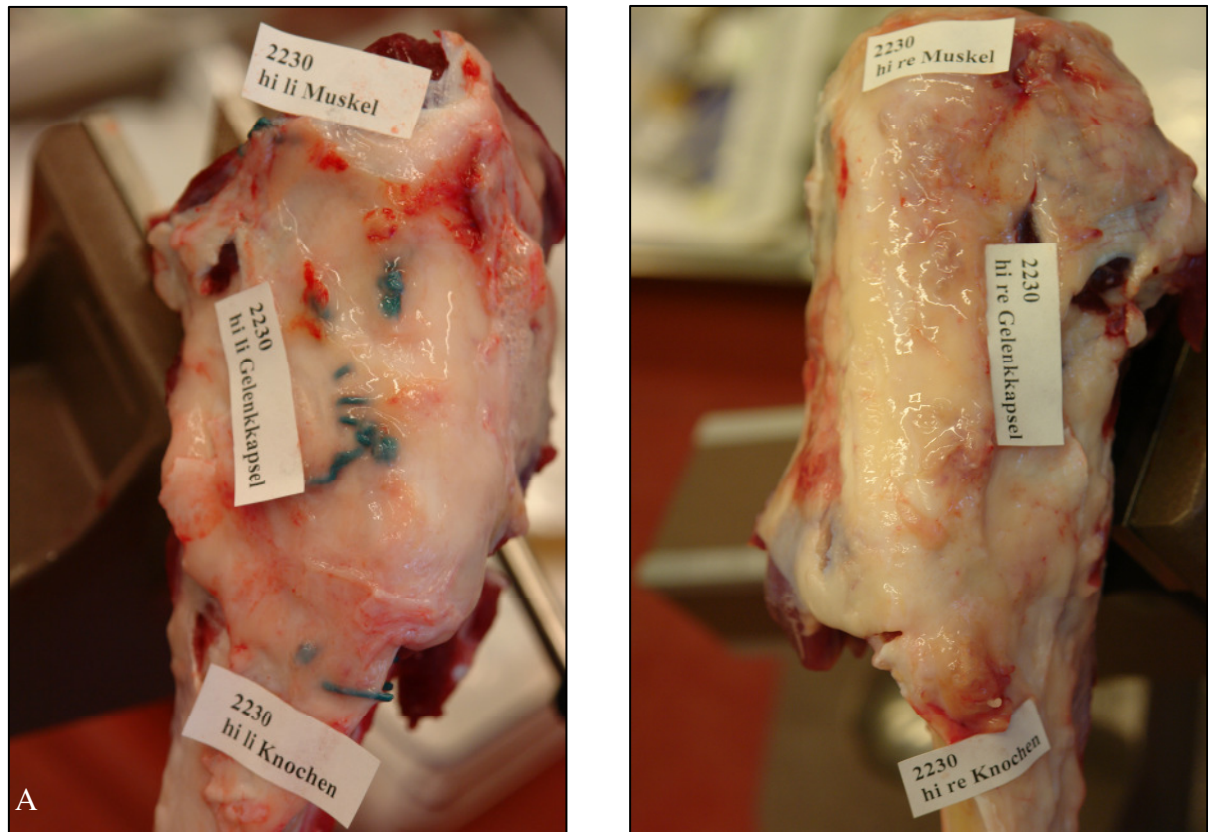


Abb. 3: Aufnahme der Fadenlokalisationen nach der Schlachtung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden

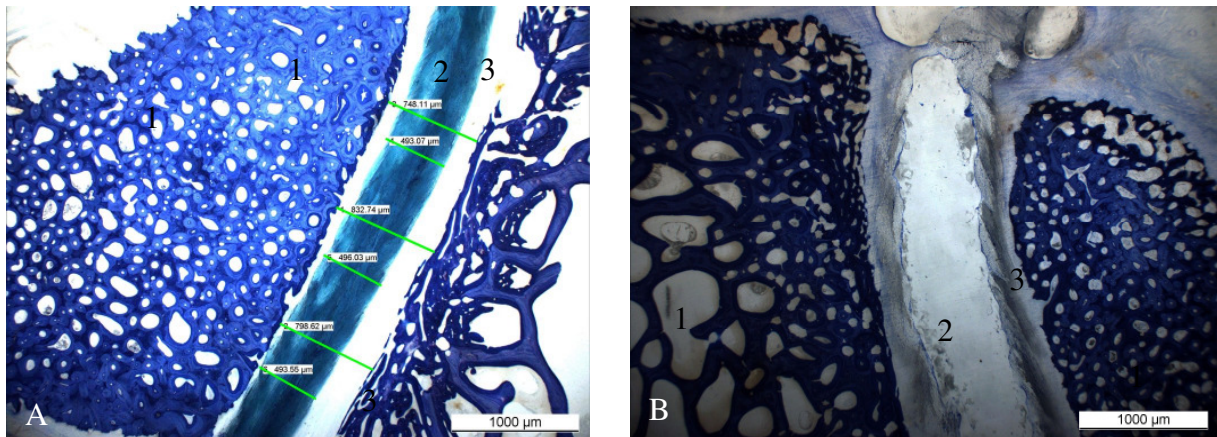


Abb. 4: Dickschnitte Knochen, Toluidinblau Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; zu sehen ist die Knochenmatrix (1) und die verschiedenen Fäden (2) im Bohrkanal (3) des Knochengewebes

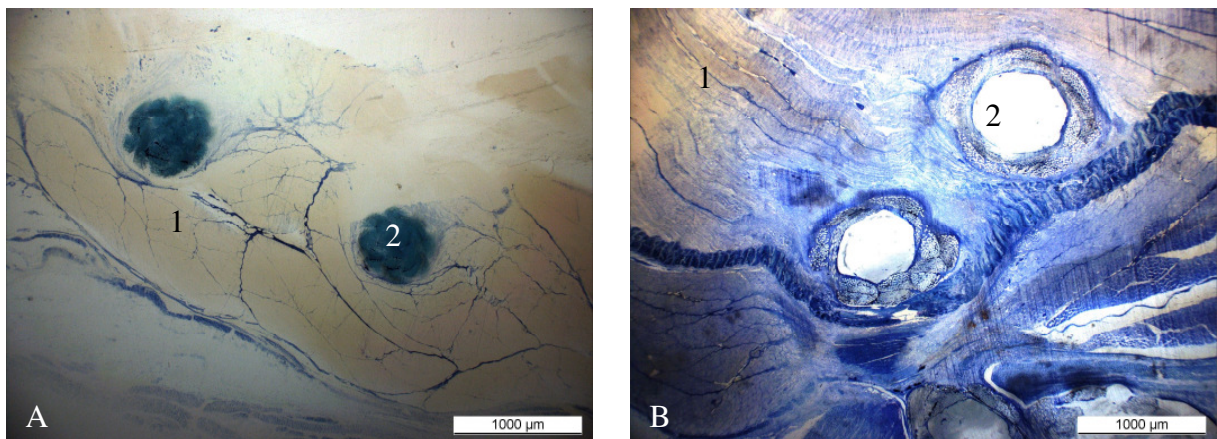


Abb. 5: Dickschnitte Muskel, Toluidinblau Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; makroskopische Betrachtung des Muskelgewebes (1) und Untersuchung auf Nekrosen oder Quetschungen des Gewebes durch die Fäden (2)

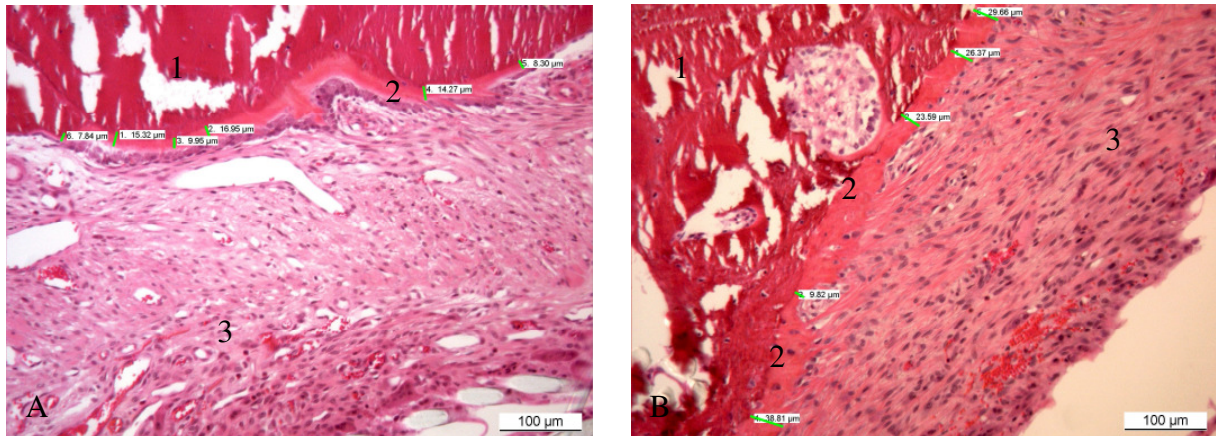


Abb. 6: Dünnschnitte Knochen, Hämatoxilin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; Regeneration des Knochengewebes durch Betrachtung der Knochenmatrix (1), der Abmessungen des Osteoidsaumes (2) und der bindegewebigen Zubildung im Bohrkanal (3)

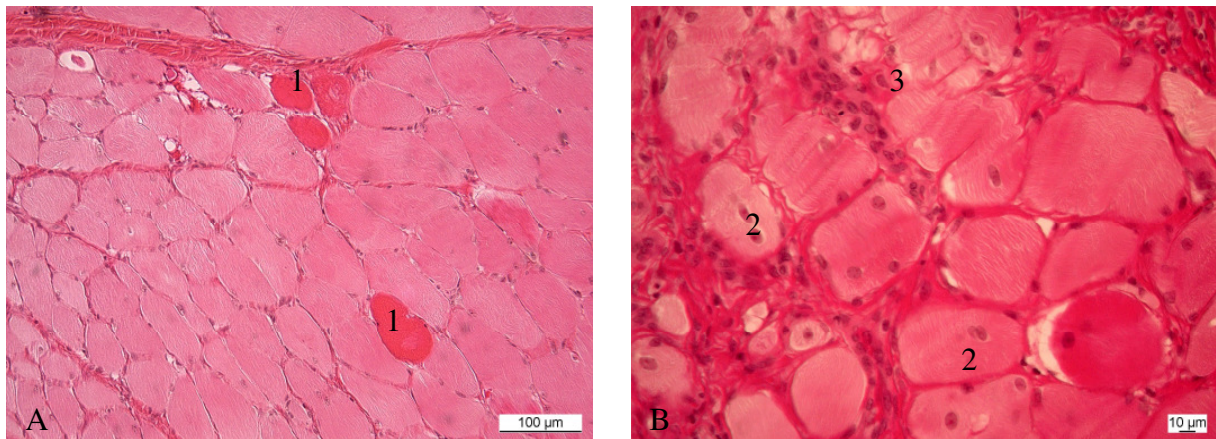


Abb. 7: Dünnschnitte Muskelgewebe in Hämatoxilin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; Betrachtung der Veränderungen des Muskelgewebes um die Einstichstelle des Fadens der degenerative Muskelzellen (1), der regenerative Muskelzellen (2) und der Kalzifizierung des Muskelgewebes (3)

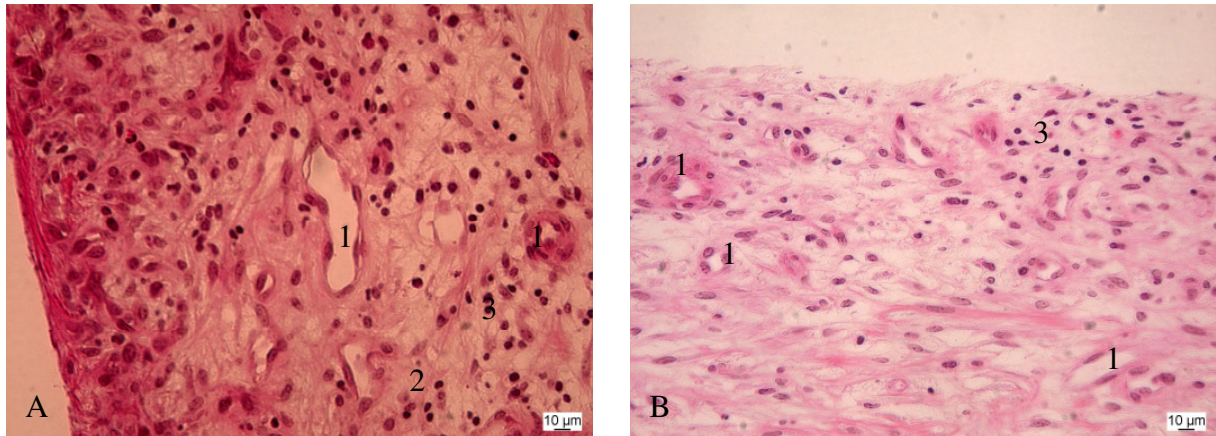


Abb. 8: Dünnschnitte der Synovialmembranen des Kniegelenkes des Schafes Nummer 2231 in Hämatoxylin-Eosin Färbung; bei dem Kontrollfaden (A) war eine mittelgradige gemischtzellige Synovialitis durch die vorhandenen Blutgefäße (1), die Markophagen (2) und die vermehrten Lymphozyten (3) zu sehen; bei dem Silikonfaden (B) hingegen wurden nur einige wenige Blutgefäße (1) und Lymphozyten (3) in der Synovialmembran gefunden

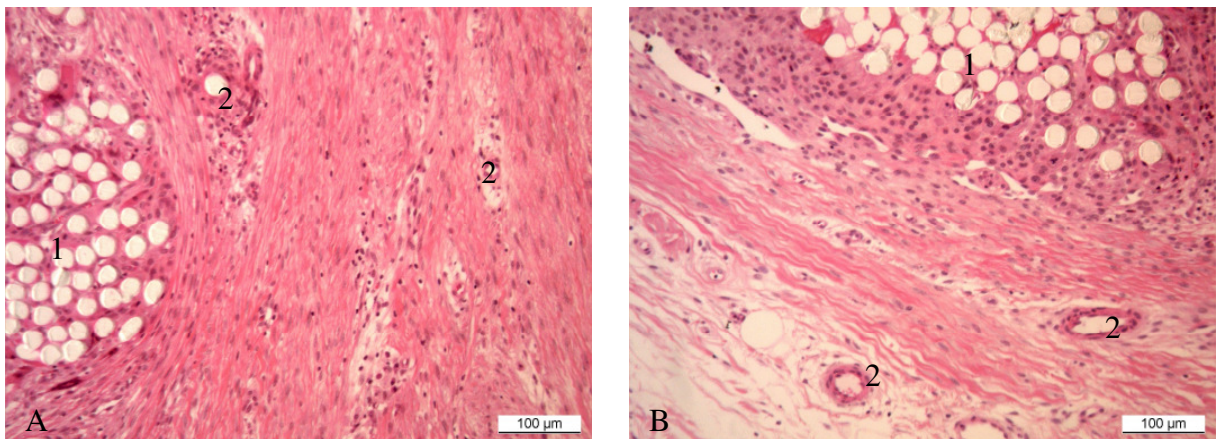


Abb. 9: Dünnschnitte Kapselgewebe in Hämatoxylin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; Regeneration des Gewebes um das Fadenmaterial (1) anhand der neu gebildeten Blutgefäße(2)

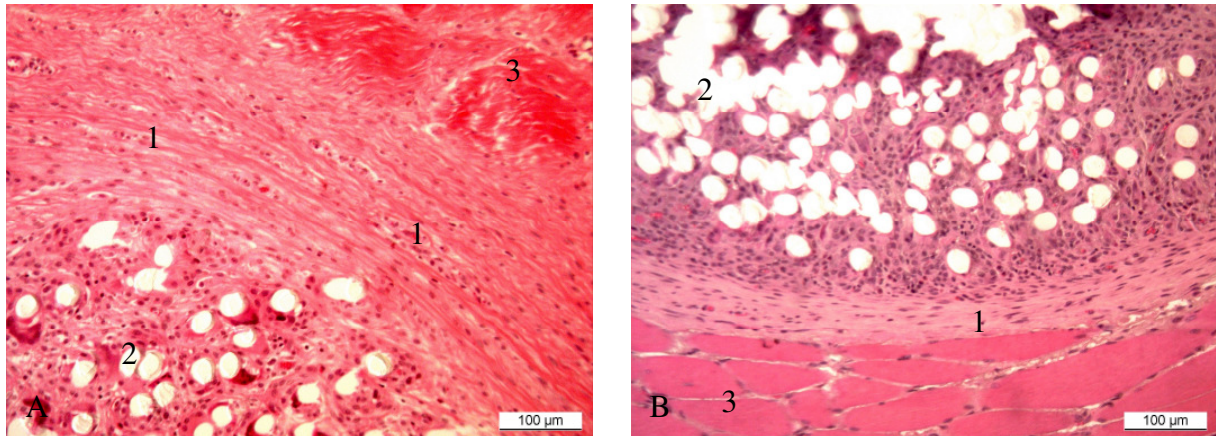


Abb. 10: Dünnschnitte: Muskelgewebe in Hämatoxylin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; Bildung der fibrösen Kapsel (1) um das Fadenmaterial (2) im Muskelgewebe (3)

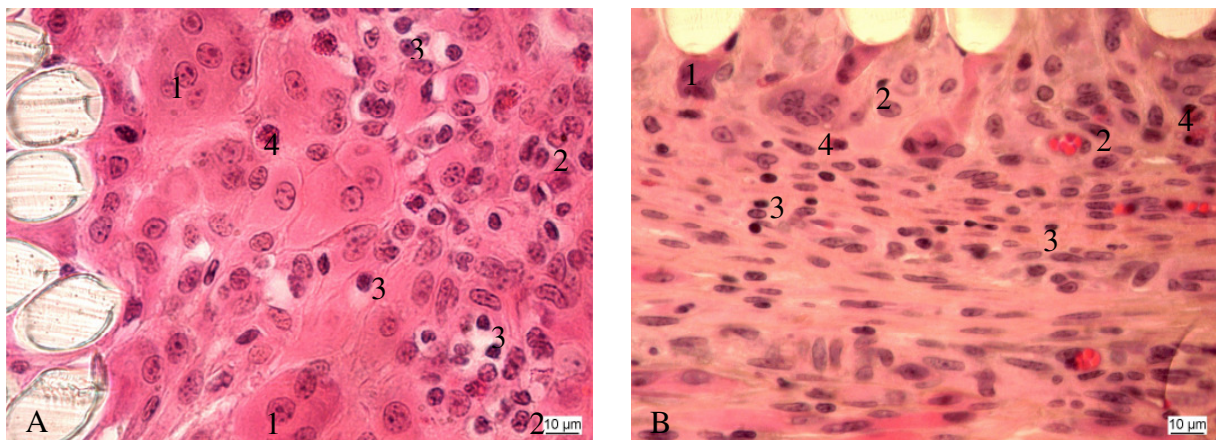


Abb. 11: Dünnschnitte Muskelgewebe: Schichtung des Fremdkörpergranuloms in Hämatoxylin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; an den Fadenbestandteilen waren die Fremdkörperriesenzellen (1) zu finden, darauf folgend die Makrophagen (2) und dazwischen vereinzelt die Lymphozyten (3) und die eosinophile Granulozyten (4)

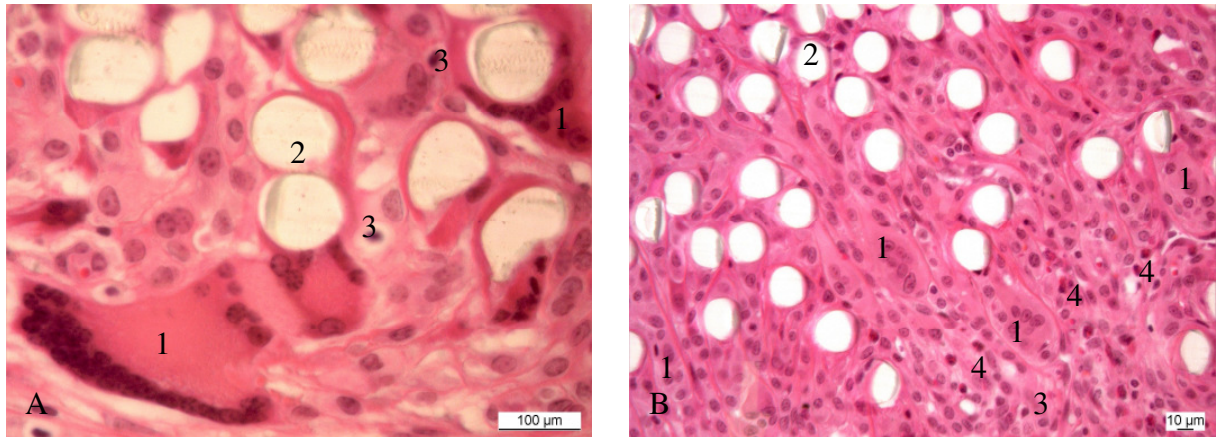


Abb. 12: Dünnschnitte: Fremdkörperriesenzellen in Hämatoxilin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; Aufnahmen der Fremdkörperriesenzellen (1) an den Fadenbestandteilen (2) mit dazwischen liegenden Lymphozyten (3) und eosinophile Granulozyten (4)

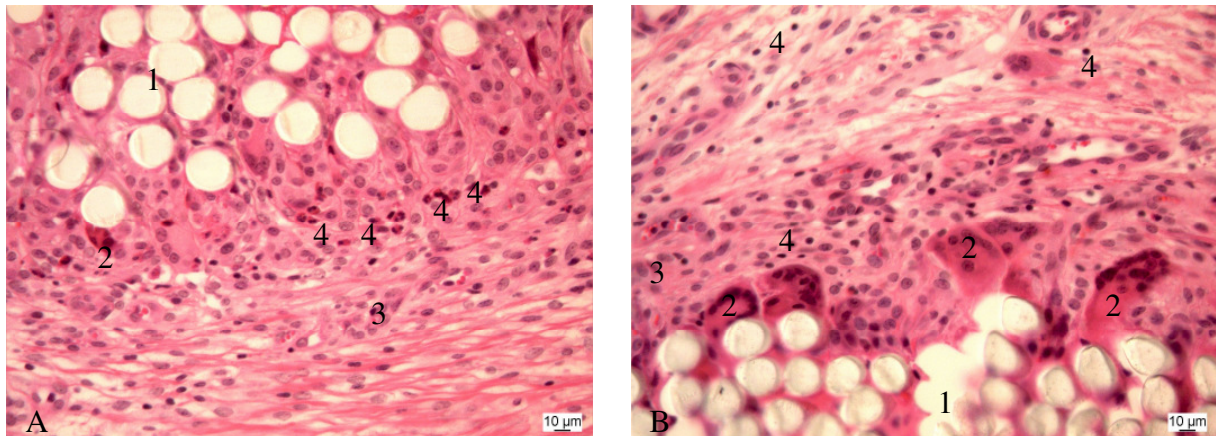
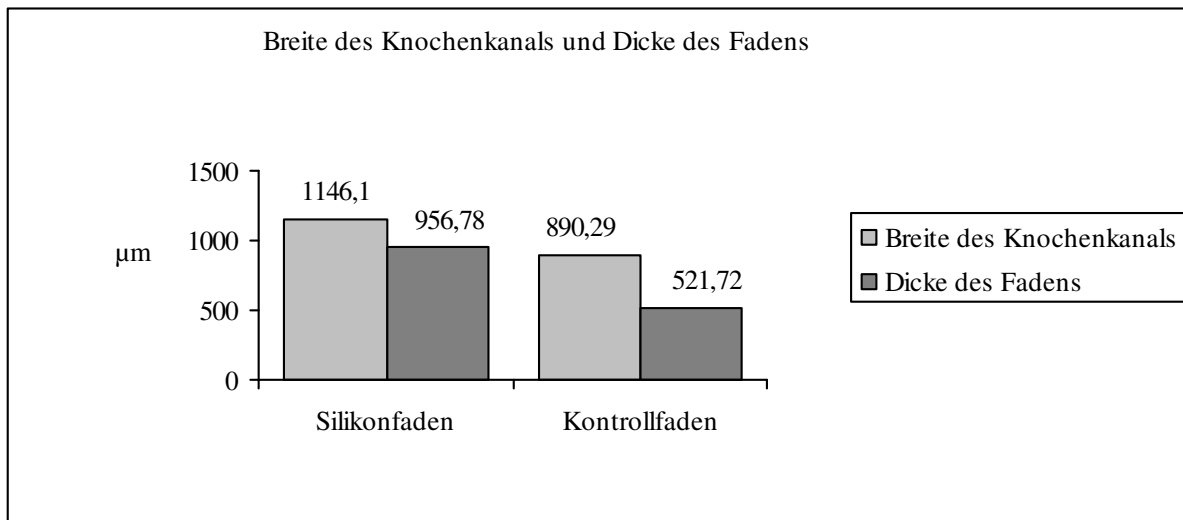


Abb. 13: Dünnschnitte: vermehrt eosinophile Granulozyten bei dem Schaf Nummer 2232 in Hämatoxilin-Eosin Färbung; Dargestellt ist das Fadenmaterial des Silikonfadens (1) die Fremdkörperriesenzellen (2), die Lymphozyten (3) und die eosinophile Granulozyten(4)

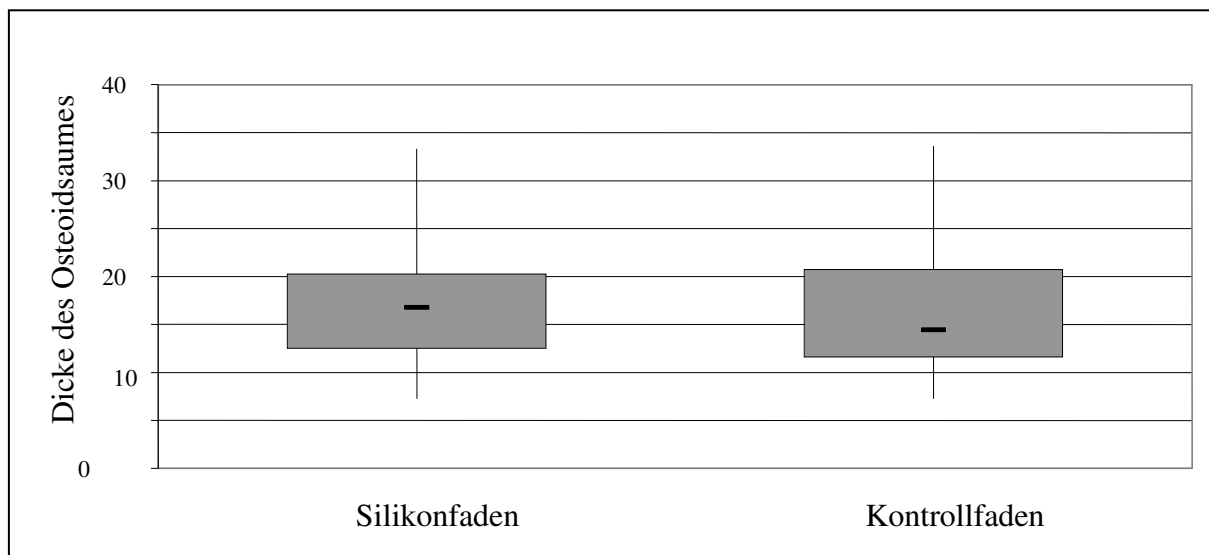
Abb. 14: Dünnschnitte: vermehrt Lymphozyten in Hämatoxilin-Eosin Färbung; Dargestellt ist das Fadenmaterial des Kontrollfadens (1), die Fremdkörperriesenzellen (2), die Makrophagen (3) und die Lymphozyten (4)

9.3 Graphiken

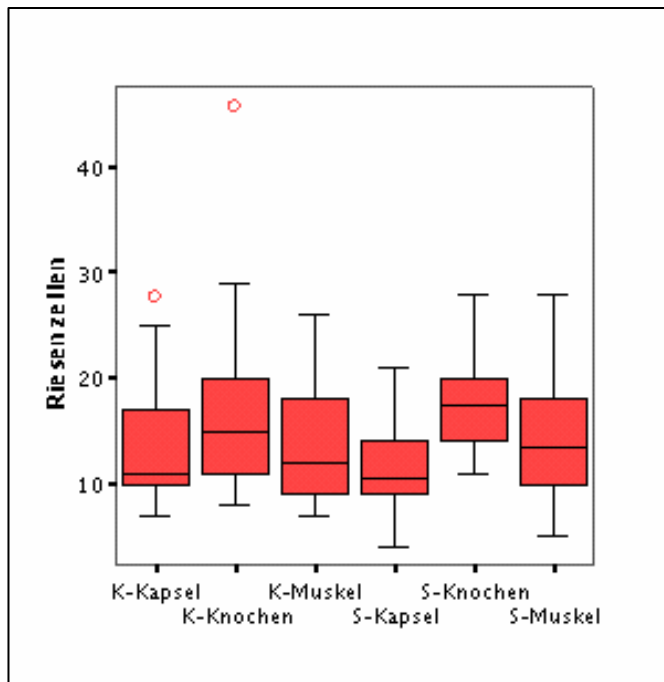
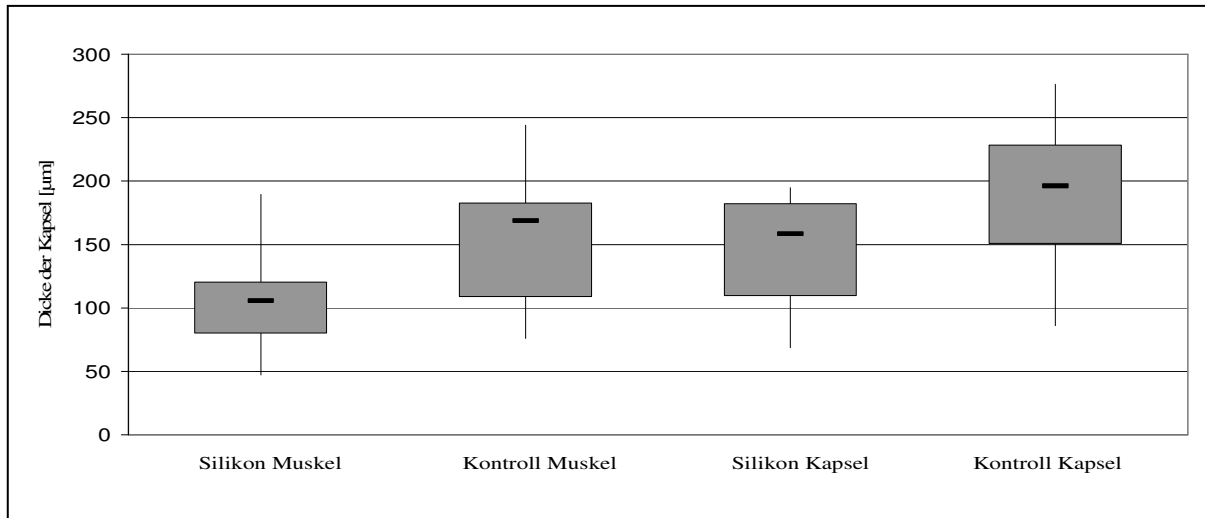
Graphik 1: Abmessungen der Breite des Knochenkanals und der Dicke des Fadens bei den Dickschnitten der Knochengewebe um das Verhalten der Fäden zu beurteilen; das Verhältnis zwischen Silikonfaden und Knochenkanal ist kleiner (1,19) als das zwischen Kontrollfaden und Knochenkanal (1,7)



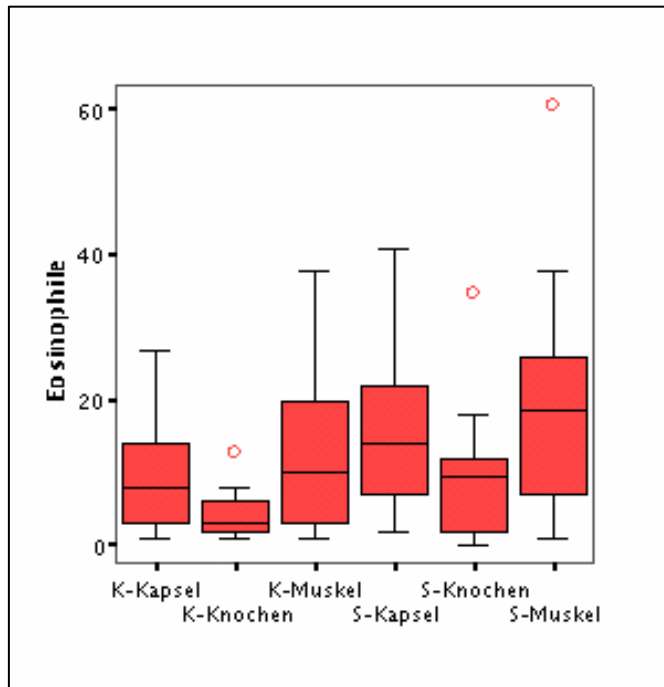
Graphik 2: Messwerte des neu gebildeten Osteoids in µm an den Dünnschnitten der Knochengewebe als Hinweis auf die Regeneration des Knochengewebes; die Messwerte sind relativ homogen, jedoch ist insgesamt der Osteoidsaum des Silikonfadens stärker ausgebildet als der des Kontrollfadens, was auf eine wenig bessere Regeneration des Knochengewebes bei dem Silikonfaden hinweist



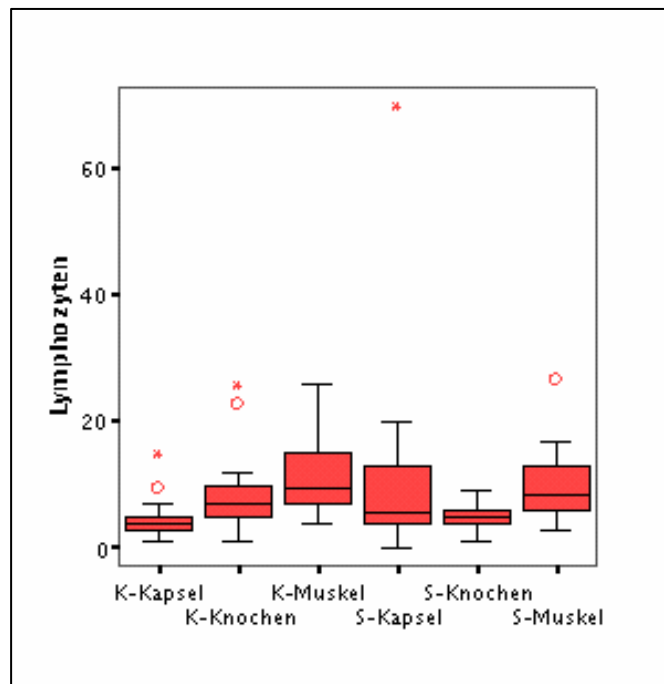
Graphik 3: Vermessung der gebildeten fibrösen Kapsel um die verschiedenen Fäden im Muskel- und Kapselgewebe; die Kapsel ist bei dem Silikonfaden im Muskel- und im Kapselgewebe im Vergleich geringer ausgebildet als bei dem Kontrollfaden



Graphik 4: Darstellung der statistischen Verteilung der Riesenzellen (K=Kontrollfaden, S=Silikonfaden); Anzahlen der Riesenzellen pro Gesichtsfeld bei einer Vergrößerung von 20x10; der Vergleich unter den Fäden zeigte eine Signifikanz von $p < 0,024$; die höchsten Werte waren bei beiden Fäden im Knochengewebe gefunden



Graphik 5: Darstellung der statistischen Verteilung der eosinophilen Granulozyten (K=Kontrollfaden, S=Silikonfaden); Anzahlen der eosinophilen Granulozyten pro Gesichtsfeld bei einer Vergrößerung von 20x10; vermehrtes Auftreten von eosinophilen Granulozyten im Muskelgewebe beider Fäden, wenig erhöhte Werte bei dem Muskel- und Kapselgewebe des Silikonfadens



Graphik 6: Darstellung der statistischen Verteilung der Lymphozyten (K=Kontrollfaden, S=Silikonfaden); Anzahlen der Lymphozyten pro Gesichtsfeld bei einer Vergrößerung von 20x10; insgesamt niedrige Werte und eine homogene Verteilung zwischen den Fäden und den verschiedenen Geweben

10 Literaturverzeichnis

1. Snyder CC: On the history of the suture. *Plast Reconstr Surg* 58:401-406, 1976
2. Frommel H: Polymers for Medical Application. *Macromol Chem, Macromol Symp* 12:281-301, 1987
3. G. Molea FS, G. Bifulco, D. D'Angelo: Comparative study on biocompatibility and absorption times of three absorbable monofilament suture materials (Polydioxanone, Poliglecaprone 25, Glycomer 631). *British Journal of Plastic Surgery* 53:137-141, 2000
4. Boyer MI, Gelberman RH, Burns ME, et al: Intrasynovial flexor tendon repair. An experimental study comparing low and high levels of in vivo force during rehabilitation in canines. *J Bone Joint Surg Am* 83-A: 891-899, 2001
5. McKeon BP, Heming JF, Fulkerson J, et al: The Krackow stitch: a biomechanical evaluation of changing the number of loops versus the number of sutures. *Arthroscopy* 22:33-37, 2006
6. Moores AP, Owen MR, Tarlton JF: The three-loop pulley suture versus two locking-loop sutures for the repair of canine achilles tendons. *Vet Surg* 33:131-137, 2004
7. Silva MJ, Boyer MI, Gelberman RH: Recent progress in flexor tendon healing. *J Orthop Sci* 7:508-514, 2002
8. Baleani M, Schrader S, Veronesi CA, et al: Surgical repair of the rotator cuff: a biomechanical evaluation of different tendon grasping and bone suture fixation techniques. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 18:721-729, 2003
9. Ravalin RV, Mazzocca AD, Grady-Benson JC, et al: Biomechanical comparison of patellar tendon repairs in a cadaver model: an evaluation of gap formation at the repair site with cyclic loading. *Am J Sports Med* 30:469-473, 2002
10. Boehm TD, Werner A, Radtke S, et al: The effect of suture materials and techniques on the outcome of repair of the rotator cuff: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 87:819-823, 2005
11. Waltrip RL, Zheng N, Dugas JR, et al: Rotator cuff repair. A biomechanical comparison of three techniques. *Am J Sports Med* 31:493-497, 2003
12. Brandon D. Bushnell, Paul S. Weinhold, R. Alex Creighton: The Use of Suture Anchors in Repair of the Ruptured Patellar Tendon: A Biomechanical Study. *American Journal of Sports Medicine* 34:1492-1499, 2006

13. Zumstein M JH, Schneeberger AG: In vitro comparison of standard and Knotless metal suture anchors. *The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 20:57-520, 2004
14. Mark E. Zobitz, Lionel Erhard, Peter C. Amadio, Kai-Nan An, Rochester: Tensile Properties of Suture Methods for Repair of Partially Lacerated Human Flexor Tendon In Vitro. *The Journal of Hand Surgery* 26A:821-827, 2001
15. Gregory C. Berlet M, James A. Johnson, Andrew D. Milne, Stuard D. Patterson and Graham J. W. King: Distal Biceps Brachii Tendon Repair. *American Journal of Sports Medicine* 26:428-432, 1998
16. Benthien RA, Aronow MS, Doran-Diaz V, et al: Cyclic loading of Achilles tendon repairs: a comparison of polyester and polyblend suture. *Foot Ankle Int* 27:512-518, 2006
17. Clayton ML, Thirupathi RG: Rupture of the triceps tendon with olecranon bursitis. A case report with a new method of repair. *Clin Orthop Relat Res*: 183-185, 1984
18. Mortensen NH, Saether J, Steinke MS, et al: Separation of tendon ends after Achilles tendon repair: a prospective, randomized, multicenter study. *Orthopedics* 15:899-903, 1992
19. Neidlinger-Wilke C: Biokompatibilität von Implantatmaterialien, in Vorlesungsskript: Biomechanik; Biokompatibilität: Anwendung moderner Erkenntnisse der Biomechanik für die Behandlung von Orthopädischen und Unfallchirurgischen Patienten, Universität Ulm, 2006
20. Thomson RC, Yaszemski MJ, Powers JM, et al: Fabrication of biodegradable polymer scaffolds to engineer trabecular bone. *J Biomater Sci Polym Ed* 7:23-38, 1995
21. Benghuzzi H: Cytological evaluation of capsular tissue surrounding TCPL implant in adult rats. *Biomed Sci Instrum* 32:81-86, 1996
22. Batniji RK, Hutchison JL, Dahiya R, et al: Tissue response to expanded polytetrafluoroethylene and silicone implants in a rabbit model. *Arch Facial Plast Surg* 4:111-113, 2002
23. Jovanovic M: Biodegradierbare Polymere in der orthopädischen Chirurgie: Gewebeverträglichkeit und Resorption in Vivo, Dissertation Universität Bern, Schweiz 1991, pp 1-50
24. Salthouse TN: Biologic response to sutures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 88:658-664, 1980
25. Buddy D. Ratner, Frederick J. Schoen, Jack E. Lemons: *Biomaterials Science* (ed 2) 2004, pp 296-304
26. Tang L, Eaton JW: Inflammatory responses to biomaterials. *Am J Clin Pathol* 103:466-471, 1995

27. Freyria AM, Chignier E, Guidollet J, et al: Peritoneal macrophage response: an in vivo model for the study of synthetic materials. *Biomaterials* 12:111-118, 1991
28. Nary Filho H, Matsumoto MA, Batista AC, et al: Comparative study of tissue response to polyglecaprone 25, polyglactin 910 and polytetrafluorethylene suture materials in rats. *Braz Dent J* 13:86-91, 2002
29. Setzen G, Williams EF, 3rd: Tissue response to suture materials implanted subcutaneously in a rabbit model. *Plast Reconstr Surg* 100:1788-1795, 1997
30. Anhalt K-P: Silicon, Polyurethan und thermoplastisches Elastomer zur Einbettung von Körperteilen. *Orthopädie-Technik* 3:182-191, 2002
31. Robert R. LeVier, Ralph R. Cook and Thomas H. Lane: What is silicone? *Journal of clinical Epidemiology* 48:513-517, 1995
32. Bialasiewicz AA: [Infection immunology in silicone hydrogel contact lenses for continuous wear--a review]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 220:453-458, 2003
33. Alam M, Danahey DG: Permanent injectables for soft tissue augmentation: avoiding misinformation and a reprise of the breast implant debacle. *Arch Facial Plast Surg* 7:370-373, 2005
34. Austad ED: Breast implant-related silicone granulomas: the literature and the litigation. *Plast Reconstr Surg* 109:1724-1730; discussion 1731-1722, 2002
35. Meyer DR, Bui HX, Carlson JA, et al: Silicon granulomas and dermatomyositis-like changes associated with chronic eyelid edema after silicone breast implant. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 14:182-188, 1998
36. Cameron T, Liinamaa TL, Loeb GE, et al: Long-term biocompatibility of a miniature stimulator implanted in feline hind limb muscles. *IEEE Trans Biomed Eng* 45:1024-1035, 1998
37. TL T: Suture Material: A Comprehensive Review of the Literature. *Journal of American Podiatry Association* 65:1-12, 1975
38. Klinge U KB, Conze J, Limberg W, Obolenski B, Öttinger A, Schumpelick V: Modified Mesh for Hernia Repair that is Adapted to the Physiology of the Abdominal Wall. *Eur J Surg* 164:951-960, 1998
39. Soares BM, Guidoin RG, Marois Y, et al: In vivo characterization of a fluoropassivated gelatin-impregnated polyester mesh for hernia repair. *J Biomed Mater Res* 32:293-305, 1996
40. Vinard E ER, Descotes J, Burdon J, Guidicelli H, Magne J, Patra P, Berruet R, Huc A, Chauchard J: Stability of performances of vascular prostheses retrospective study of 22 cases of human implanted prostheses. *J Biomed Mater Res* 22:633-648, 1988

41. Riepe G LJ, Imig H, Schröder A, Schneider E, Petermann J, Rogge A, Ludwig M, Schenke A, Nassutt R, Chakfe N, Morlock M: Long Term in vivo Alterations of Polyester Vascular Grafts in Humans. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 13:540-548, 1997
42. Illingworth BL, Tweden K, Schroeder RF, et al: In vivo efficacy of silver-coated (Silzone) infection-resistant polyester fabric against a biofilm-producing bacteria, *Staphylococcus epidermidis*. *J Heart Valve Dis* 7:524-530, 1998
43. Seitz H, Marlovits S, Schwendenwein I, et al: Biocompatibility of polyethylene terephthalate (Trevira hochfest) augmentation device in repair of the anterior cruciate ligament. *Biomaterials* 19:189-196, 1998
44. Peyman GA, Koziol JE: Intraocular lens fixation with dacron. *J Am Intraocul Implant Soc* 4:192-196, 1978
45. Feldman DS, Hultman SM, Colaizzo RS, et al: Electron microscope investigation of soft tissue ingrowth into Dacron velour with dogs. *Biomaterials* 4:105-111, 1983
46. Lambooi E DGP, Molenbeek R, Gruys E: Subcutaneous Tissue Reaction to Polyethylene Terephthalate-Covered Electronic Identification Transponders in Pigs. *The Vet Quart* 14(4):145-147, 1992
47. McGarvin M. Donald, Zachary James F.: *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. St.Louis, Penny Rudolph, 2007, pp 980-983
48. Jubb K.V.F., Palmer Nigel, Kennedy Peter C.: *Degeneration and Regeneration of Muscle* (ed 4) Academic Press, Inc.; Harcourt Brace Jovanovich, 1993, pp 217-222
49. Runk A, Allen SW, Mahaffey EA: Tissue reactivity to polyglactone 25 in the feline linea alba. *Vet Surg* 28:466-471, 1999
50. Gerber C, Schneeberger AG, Beck M, et al: Mechanical strength of repairs of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br* 76:371-380, 1994
51. Nunamaker DM: Experimental models of fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*: S56-65, 1998
52. Ramzi S. Cotran, Trucker Collins: *Robbins Pathologic Base of Disease* (ed 6) 1999
53. Lassus J, Salo J, Jiranek WA, et al: Macrophage activation results in bone resorption. *Clin Orthop Relat Res*: 7-15, 1998
54. K.V.F. Jubb PCK, Nigel Palmer: *Muscle and Tendon, Sarcocystosis* (ed 4) Academic Press, Inc.; Harcourt Brace Jovanovich, 1993, pp 256-259
55. Hugo Stünzi EW: *Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin* (ed 8) Paul Parey, 1990, pp 184-192
56. Josef Boch RS, Thomas Schnieder: *Veterinärmedizinische Parasitologie* (ed 6) Parey, 2006, pp 138-144

11 Anhangverzeichnis

11.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufteilung der Fäden bei der Operation unter den einzelnen Schafen mit Angabe des Beobachtungszeitraumes für jedes Schaf	26
Tabelle 2: Auswertungsschema für die Makrophagen; die Makrophagen wurden in mehreren Gesichtsfeldern prozentual beurteilt	26
Tabelle 3: Auswertungstabelle für die gezählten Zellen; Riesenzellen, Lymphozyten und eosinophile Granulozyten wurden an Hand der repräsentativen mikroskopischen Bilder (Vergrößerung 20x10) einzeln gezählt. Die neutrophilen Granulozyten wurden in mehreren Gesichtsfeldern gezählt.	27
Tabelle 4: Auswertung der Statistik der gezählten Zellen pro Gesichtsfeld bei einer Vergrößerung von 20x10; gezählt wurden die Riesenzellen, Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten; aufgezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen	30

11.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Zeichnung des Aufbaues des Silikonfadens; in der Mitte der Silikonkern mit Salz durchsetzt, umgeben von einer Fadenhülle aus PET-Faser	31
Abb. 2: Lokalisation der Fäden im Schaf; A Schematische Darstellung; B Aufnahme während der Operation (Kontrollfaden)	31
Abb. 3: Aufnahme der Fadenlokalisationen nach der Schlachtung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden	32
Abb. 4: Dickschnitte Knochen, Toluidinblau Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; zu sehen ist die Knochenmatrix (1) und die verschiedenen Fäden (2) im Bohrkanal (3) des Knochengewebes	33
Abb. 5: Dickschnitte Muskel, Toluidinblau Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; makroskopische Betrachtung des Muskelgewebes (1) und Untersuchung auf Nekrosen oder Quetschungen des Gewebes durch die Fäden (2)	33
Abb. 6: Dünnschnitte Knochen, Hämatoxylin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; Regeneration des Knochengewebes durch Betrachtung der Knochenmatrix (1), der Abmessungen des Osteoidsaumes (2) und der bindegewebigen Zubildung im Bohrkanal (3)	34
	45

- Abb. 7: Dünnschnitte Muskelgewebe in Hämatoxilin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; Betrachtung der Veränderungen des Muskelgewebes um die Einstichstelle des Fadens der degenerative Muskelzellen (1), der regenerative Muskelzellen (2) und der Kalzifizierung des Muskelgewebes (3) 34
- Abb. 8: Dünnschnitte der Synovialmembranen des Kniegelenkes des Schafes Nummer 2231 in Hämatoxilin-Eosin Färbung; bei dem Kontrollfaden (A) war eine mittelgradige gemischtzellige Synovialitis durch die vorhandenen Blutgefäße (1), die Markophagen (2) und die vermehrten Lymphozyten (3) zu sehen; bei dem Silikonfaden (B) hingegen wurden nur einige wenige Blutgefäße (1) und Lymphozyten (3) in der Synovialmembran gefunden 35
- Abb. 9: Dünnschnitte Kapselgewebe in Hämatoxilin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; Regeneration des Gewebes um das Fadenmaterial (1) anhand der neu gebildeten Blutgefäße(2) 35
- Abb. 10: Dünnschnitte: Muskelgewebe in Hämatoxilin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; Bildung der fibrösen Kapsel (1) um das Fadenmaterial (2) im Muskelgewebe (3) 36
- Abb. 11: Dünnschnitte Muskelgewebe: Schichtung des Fremdkörpergranuloms in Hämatoxilin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; an den Fadenbestandteilen waren die Fremdkörperriesenzellen (1) zu finden, darauf folgend die Makrophagen (2) und dazwischen vereinzelt die Lymphozyten (3) und die eosinophile Granulozyten (4) 36
- Abb. 12: Dünnschnitte: Fremdkörperriesenzellen in Hämatoxilin-Eosin Färbung; A Kontrollfaden, B Silikonfaden; Aufnahmen der Fremdkörperriesenzellen (1) an den Fadenbestandteilen (2) mit dazwischen liegenden Lymphozyten (3) und eosinophile Granulozyten (4) 37
- Abb. 13: Dünnschnitte: vermehrt eosinophile Granulozyten bei dem Schaf Nummer 2232 in Hämatoxilin-Eosin Färbung; Dargestellt ist das Fadenmaterial des Silikonfadens (1) die Fremdkörperriesenzellen (2), die Lymphozyten (3) und die eosinophile Granulozyten(4) 37
- Abb. 14: Dünnschnitte: vermehrt Lymphozyten in Hämatoxilin-Eosin Färbung; Dargestellt ist das Fadenmaterial des Kontrollfadens (1), die Fremdkörperriesenzellen (2), die Makrophagen (3) und die Lymphozyten (4) 37

11.3 Graphikverzeichnis

- Graphik 1: Abmessungen der Breite des Knochenkanals und der Dicke des Fadens bei den Dickschnitten der Knochengewebe um das Verhalten der Fäden zu beurteilen; das Verhältnis zwischen Silikonfaden und Knochenkanal ist kleiner (1,19) als das zwischen Kontrollfaden und Knochenkanal (1,7) 38
- Graphik 2: Messwerte des neu gebildeten Osteoids in μm an den Dünnschnitten der Knochengewebe als Hinweis auf die Regeneration des Knochengewebes; die Messwerte sind relativ homogen, jedoch ist insgesamt der Osteoidsaum des Silikonfadens stärker ausgebildet als der des Kontrollfadens, was auf eine wenig bessere Regeneration des Knochengewebes bei dem Silikonfaden hinweist 38
- Graphik 4: Vermessung der gebildeten fibrösen Kapsel um die verschiedenen Fäden im Muskel- und Kapselgewebe; die Kapsel ist bei dem Silikonfaden im Muskel- und im Kapselgewebe im Vergleich geringer ausgebildet als bei dem Kontrollfaden 39
- Graphik 4: Darstellung der statistischen Verteilung der Riesenzellen (K=Kontrollfaden, S=Silikonfaden); Anzahlen der Riesenzellen pro Gesichtsfeld bei einer Vergrößerung von 20x10; der Vergleich unter den Fäden zeigte eine Signifikanz von $p < 0,024$; die höchsten Werte waren bei beiden Fäden im Knochengewebe gefunden 39
- Graphik 5: Darstellung der statistischen Verteilung der eosinophilen Granulozyten (K=Kontrollfaden, S=Silikonfaden); Anzahlen der eosinophilen Granulozyten pro Gesichtsfeld bei einer Vergrößerung von 20x10; vermehrtes Auftreten von eosinophilen Granulozyten im Muskelgewebe beider Fäden, wenig erhöhte Werte bei dem Muskel- und Kapselgewebe des Silikonfadens 40
- Graphik 6: Darstellung der statistischen Verteilung der Lymphozyten (K=Kontrollfaden, S=Silikonfaden); Anzahlen der Lymphozyten pro Gesichtsfeld bei einer Vergrößerung von 20x10; insgesamt niedrige Werte und eine homogene Verteilung zwischen den Fäden und den verschiedenen Geweben 40

12 Danksagung

Zu aller erst ein riesengroßes Dankeschön an **Prof. Dr. Brigitte von Rechenberg** für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und die schnelle Korrektur. Es war schön ein Mitglied Deines Teams zu sein, bei dem stets viel Wert auf Menschlichkeit und gute Zusammenarbeit gelegt wird.

Ein weiteres herzliches Dankeschön an **Dr. Jörg Mayer** und **Thomas Knecht** der Firma Woodwelding für ihren Auftrag und die gute Zusammenarbeit.

Vielen Dank an **Prof. Dr. Hans Geyer** für die Übernahme des Korreferates.

Ich möchte mich bedanken bei **Käthi Kämpf** für ihre Unterstützung und Hilfe im Labor sowie für ihre freundliche, offene, herzliche Art.

Meinen besten Dank auch an **Katie Zlinszky** und **Sabina Wunderlin** für die Anfertigung und Färbung der histologischen Schnitte, sowie bei **Monika Hilbe** für die Hilfestellung bei der Auswertung dieser Schnitte.

Vielen Dank an **Birthe Pegel** und **Katrin Völter** für die Unterstützung und die Hilfe bei der Durchführung meines Projektes. An den Rest des MSRU-Teams **Kiki von Wedel**, **Karina Klein**, **Hannah Junge**, **Kristina Biermeier**, **Stephanie von Plocki**, **Corinne Invernizzi**, **Dr. Oliver Salesov**, **Karolin Kühn**, **Inga Plate**, **Dorothee Heidenreich** und **Sven Nielsen** ein herzliches Dankeschön für die schöne, lustige Zeit bei Euch.

Auf diesem Weg auch ein großes Dankeschön an **Jessica Dettmann** für ihre guten Formatierungsdienste und für ihre Unterstützung zu jeder Zeit und in jeder Lebenslage.

Zum Schluss möchte ich meiner Mutter **Birgit Ohle**, meinem Vater **Peter Ohle** und meinem Bruder **Christoph Ohle** für die jahrelange Unterstützung und den sicheren Rückhalt, den ich immer finde konnte und kann, ganz herzlich danken.

Zu guter Letzt vielen Dank an **Gunnar Funke** für sein Verständnis und die Bereitschaft weiterhin jedes Wochenende viele Kilometer auf sich zu nehmen.

13 Curriculum vitae

Name: Friederike Ohle
Geburtsdatum: 06.09.1978
Geburtsort: Hildesheim
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1985-1991 Grundschule und Orientierungsstufe Lamspringe
1991-1998 Gymnasium Michelsenschule Hildesheim
1998 Abitur

Berufsausbildung

1998-2000 Ausbildung zum Garten- und Landschaftsbauer
2000-2001 Praktikum in einem Zucht- und Ausbildungsbetrieb für Pferde

Studium

2001-2002 Beginn des Veterinärstudiums an der St Istvan Universität in Budapest
2002-2007 Studium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München
April 2007 Approbation an der Ludwig-Maximilian-Universität München, Deutschland

Dissertation

Mai-Oktober 2007 Anfertigung einer Dissertation an der Muskuloskeletal Research Unit, Pferdeklिनik der Universität Zürich, Leitung Prof. Dr. Brigitte von Rechenberg